

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Oktober 2001 (11.10.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/74820 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 491/10**,
307/94, A61K 31/55, 31/343, A61P 25/28

Gartengasse 21/5, A-7035 Steinbrunn (AT). **WELZIG, Stefan** [AT/AT]; Schillgasse 27/10, A-1210 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT01/00082

(74) Anwälte: **BEER, Manfred** usw.; Lindengasse 8, A-1070 Wien (AT).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. März 2001 (22.03.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 546/2000 31. März 2000 (31.03.2000) AT
A 238/2001 15. Februar 2001 (15.02.2001) AT

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AKTIENGESELLSCHAFT** [AT/AT]; Boltzmannngasse 11, A-1090 Wien (AT).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **JORDIS, Ulrich** [AT/AT]; Hofzeile 6, A-1190 Wien (AT). **FRÖHLICH, Johannes** [AT/AT]; Raitlstrasse 93, A-2392 Dornach im Wienerwald (AT). **TREU, Matthias** [AT/AT]; Wagramerstrasse 25/3/46, A-1220 Wien (AT). **HIRNSCHALL, Manfred** [AT/AT]; Ribargasse 15, A-1160 Wien (AT). **CZOLLNER, Laszlo** [AT/AT]; Wiener Neustädterstrasse 28, A-2490 Ebenfurth (AT). **KÄLZ, Beate** [AT/AT];

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



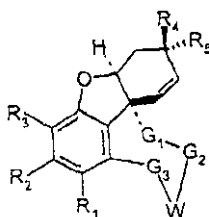
WO 01/74820 A1

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES AND ANALOGUES OF GALANTHAMIN

(54) Bezeichnung: NEUE DERIVATE UND ANALOGA VON GALANTHAMIN

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of general formula (I).

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der allgemeinen Formel I.



(I)

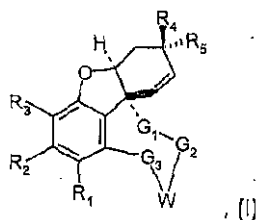
-1-

Neue Derivate und Analoga von Galanthamin

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Benzofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, deren Salze sowie die Verwendung zur

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

Die erfindungsgemäßen, neuen Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I



30

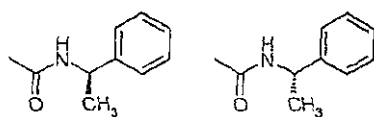
worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

R₁ und R₂ sind gleich oder verschieden und bedeuten:

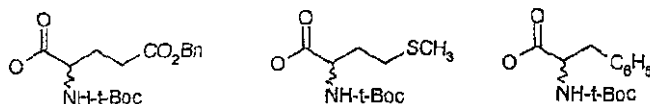
a) Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, PO₃H, NH₂, CF₃, OSO₂(CH₂)_nCF₃,

35 worin n gleich 0, 1 oder 2 ist), OSO₂-Aryl-, -Vinyl- oder -Ethynyl;

- b) eine niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkoxygruppe, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe;
- c) eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleiche oder unterschiedliche niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkoxy carbonylgruppen substituiert ist oder eine Aminogruppe in welcher eine cyclische Substitution in Form eines allenfalls substituierten Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin-, Homopiperazinrestes aufweist
- d) eine $-COOH$, $COO(Ar)Alkyl$, CO-amino, mit der Definition der Aminogruppe wie im letzten Absatz unter c), oder eine $CHOH(Ar)Alkyl$ gruppe;
- e) eine $-(CH_2)_nX$ (worin $X = Br, Cl, F$ oder J), $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCHO$, $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNC$, $-(CH_2)_nCOAlkyl$, $-(CH_2)_nCOAr$ yl-Gruppe, worin n 1-4 bedeutet;
- f) eine $-(CH_2)_nVinyl$, $(CH_2)_nEthynyl$ gruppe, oder $(CH_2)_nCycloalkyl$ gruppe worin n 0, 1 oder 2 und cycloalkyl einen aliphatischen Ring der Ringgröße von 3-7 beschreibt
- g) eine C_3-C_6 substituierte Alkenylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO_2Alkyl , $COAlkyl$, $COAr$ yl);
- h) eine C_3-C_6 substituierte Alkynylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO_2Alkyl , $COAlkyl$, $COAr$ yl); oder
- i) R_1 und R_2 bedeuten gemeinsam $-CH=CH-CH=CH-$, $-O(CH_2)_nO-$ ($n = 1$ bis 3), $-CH=CH-A1$ oder $-CH_2-CH_2-A1-$ wobei für A1 NH, O oder S stehen kann;
- R_3 dieselbe Bedeutung hat wie R_1 , insbesondere OH und OCH_3 und weiters R_2 und R_3 gemeinsam $-A_2(CH_2)_nA_2-$ bedeuten, worin n 1 bis 3 ist und A_2 zwei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt von NH, O oder S bedeutet;
- R_4 und R_5 sind entweder
- a) beide Wasserstoff, oder
- b) eine Kombination von Wasserstoff oder einer (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl-, oder (Ar)Alkynylgruppe mit
- i) OR_6 , worin R_6 Wasserstoff, eine niedrige (C_1-C_{10} , gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe, eine C_3-C_{10} substituierte Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), eine C_2-C_{10} α -Alkoxyalkyl-Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, (2-Methoxypropyl), Ethoxyethyl, Phenoxyethyl oder (1-Phenoxyethyl);
- ii) $O-CS-NHR_6$ (Thiourethane), worin R_6 die oben genannte Bedeutung hat
- iii) $O-CO-NHR_7$ mit der nachstehenden Bedeutung:



iv) O-CO-HR₆, worin R₆ die oben genannte Bedeutung hat, insbesondere Ester mit dem Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie



5 v) NR₇R₇, worin die beiden Substituenten R₇ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedrige (C₁-C₄), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische Alkylgruppe bedeuten oder die beiden Substituenten R₇ sind gemeinsam -(CH₂)_n, worin n 3 bis 5 ist;

vi) NH-COR₆ (Amid), worin R₆ die oben genannte Bedeutung hat;

7 vii) S-R₆, worin R₆ Wasserstoff oder eine niedrige (C₁-C₁₀), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist, und worin R₆ die oben genannte Bedeutung hat;

8 viii) SO_nR₈, worin n 0, 1 oder 2 ist, worin R₈ eine (C₁-C₁₀), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist.

15 Wenn R₄ Wasserstoff ist, kann R₅ OH, CN, CO₂-Alkyl, CONR_aR_b, worin R_a Wasserstoff, eine niedrige (C₁ - C₆), gegebenenfalls verzweigte, cyclische, allenfalls substituierte Alkylgruppe und R_b Wasserstoff, eine niedrige (C₁ - C₆), gegebenenfalls verzweigte, oder substituierte Alkylgruppe ist, oder R_a+R_b sind gemeinsam -(CH₂)_n, worin n 2 bis 6 bedeutet, oder -(CH₂)_nE(CH₂)_n, worin E gleich NH, N-Alkyl, O, oder S und n 0 bis 5 ist, Aryl (Phenyl oder Naphthyl), 6-π Heterozyklus, (wie
20 beispielsweise Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und substituierte Varianten derselben), oder Imidazolnlyl, Thiazolnlyl oder Oxazolnlyl sein.

Für den Fall, daß R₅ nicht Wasserstoff ist, kann R₄ auch OH sein.

25 R₄ und R₅ können gemeinsam Carbonyl (=O), Hydrazon (=N-NH-R₉, =N-NR₉R₁₀ oder Oxim (=N-OR₁₀) sein, worin R₉ Wasserstoff, eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe oder eine Sulfonsäuregruppe, wie Tosyl oder Mesyl ist, und R₁₀ Wasserstoff, eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls
30 substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe, eine Sulfonsäuregruppe, wie eine Tosyl- oder Mesylgruppe ist.

R₄ und R₅ können gemeinsam Substituenten der Art



sein, worin Y_1 , Y_2 gleich oder verschieden sind und O, S, NH oder N- R_9 (freie Valenzen sind in jedem Fall Wasserstoff) bedeuten, oder für den Fall, daß Y_1 NH und Y_2 N- R_9 ist, können R_4 und R_5 durch $-(CH_2)_n-$ ($n = 2, 3$ oder 4) verbunden sein.

G_1 : $-(CH_2)_x-$, worin x 1 oder 2 ist;

5 G_2 : $-(CH_2)_y-$, worin y 0 bis 2 ist;

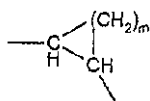
G_3 : $-(CH_2)_z-$, worin z 0 bis 3 ist, Carbonyl oder Thiocarbonyl ist, mit der Maßgabe, daß $x+y+z$ gemeinsam wenigstens 2 und höchstens 4 sind oder worin G_3 $-\text{CH}(\text{OH})-$ oder $-\text{C}(\text{OH})=$ bedeutet.

10 G_1 und G_2 können gemeinsam oder getrennt auch bedeuten:

$-\text{C}(\text{R}_{11} \text{ R}_{12})-$, worin R_{11} und R_{12} Wasserstoff, OH, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl-, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C_3 - C_7 -Spiroring)

oder G_1 und G_2 bedeuten gemeinsam

15



worin m 1 bis 7 ist.

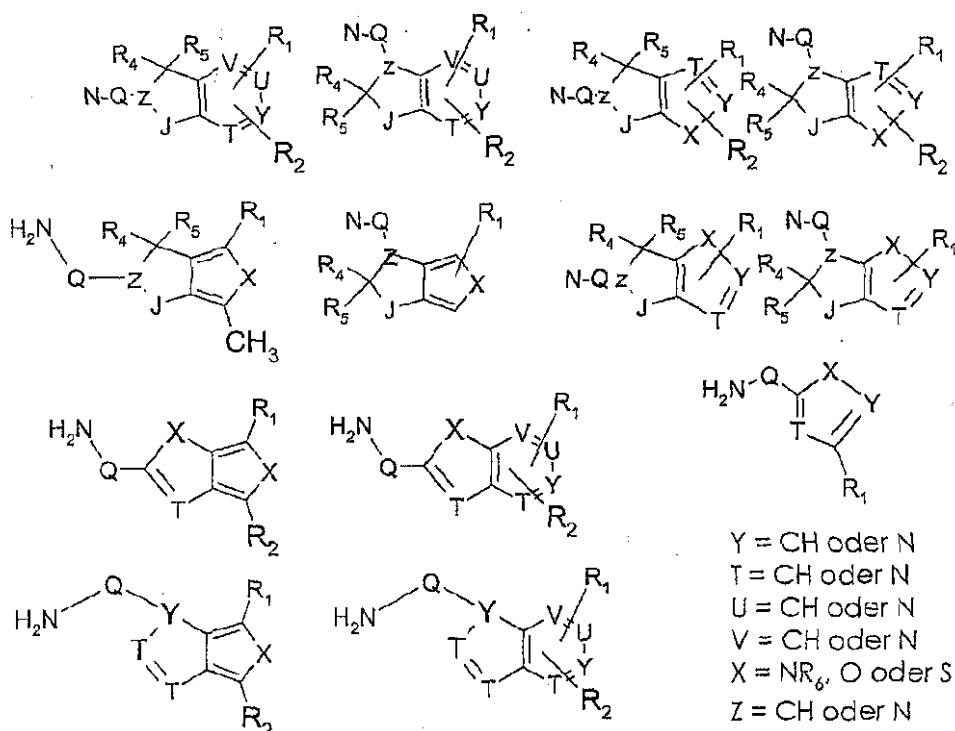
W kann die folgenden Bedeutungen haben:

a) $\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$, worin R_{13} Wasserstoff und R_{14} die Reste $-(CH_2)_n\text{NR}_7\text{R}_7$ oder $-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_7$ oder $-\text{COOR}_7$ bedeuten, wobei n die Werte 0 bis 2 annehmen kann und R_7 wie oben definiert ist, oder R_7R_7 durch $-(CH_2)_n-$ (worin n 3 bis 5 ist) einen Ring bilden, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

b) N-Phenyl (wobei der Phenylrest gegebenenfalls mit Fluor, Brom, Chlor, $(\text{C}_1$ - C_4)Alkyl, CO_2 Alkyl, CN, CONH_2 , oder Alkoxy substituiert ist), oder N-Thien-2 oder 3-yl, oder N-Fur-2 oder 3-yl oder einen N-1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR_6 oder NR_7R_7 substituiert sein kann, und R_6 bzw. R_7 die oben angeführte Bedeutung haben;

c) einen der nachstehend wiedergegebenen Substituenten

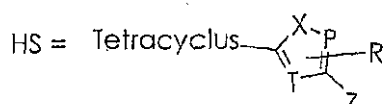
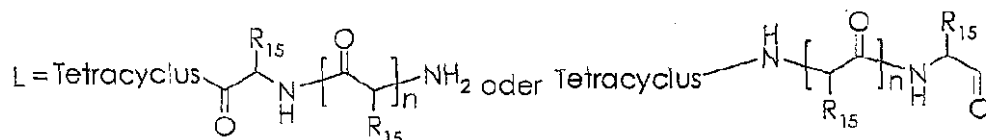
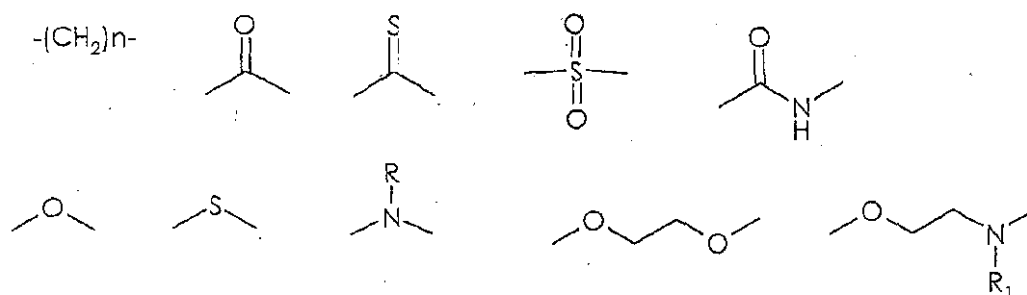
30



worin J keine Bindung oder $-(\text{CH}_2)_n-$, mit $n = 0$ bis 3, Carbonyl, Thiocarbonyl, O , S , $-\text{SO}-$ oder SO_2 bedeutet, R_6 die oben abgegebene Bedeutung hat, und weiters Q als $-(\text{CH}_2)_n-\text{M}^*-(\text{CH}_2)_m-$ definiert ist, wobei $n = 0$ bis 4 und $m = 0$ bis 4 und M^* Alkynyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl,

- 5 disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS darstellt, wobei diese Definition des Spacers weiters durch folgende Formelbilder

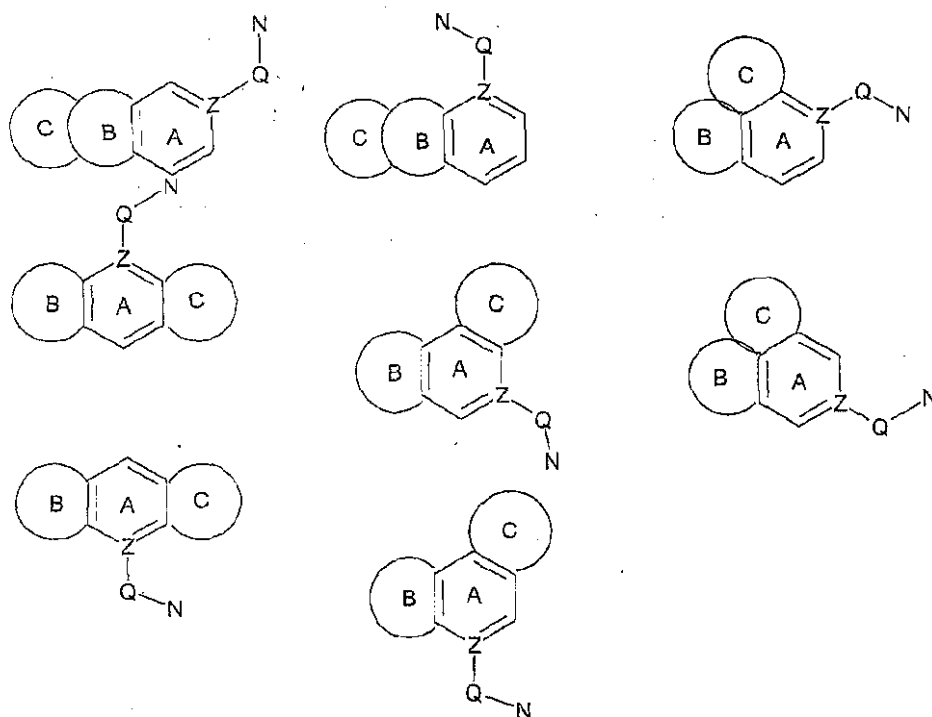
-6-



$P = \text{CH oder N}$
 $T = \text{CH oder N}$
 $X = \text{NR}_6, \text{O oder S}$
 $Z = \text{CH oder N}$

- definiert ist, in denen R_{15} die Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, und für den Fall von $n > 1$ R_{15} in den einzelnen Resten jeweils eine gleiche oder verschiedene Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, wobei diese Formeln so zu verstehen sind, daß das Atom N neben Q jeweils mit G2 und G3 der Formel I verbunden ist;
- d) W kann über den Spacer Q auch mit einem tricyclischen Substituenten (Tr) verbunden sein,
- wobei die tricyclischen Substituenten durch folgende Formelbilder definiert werden,

-7-



und diese Formeln so zu verstehen sind, dass das Atom N neben Q jeweils mit G2 und G3 der Formel I verbunden ist und Q und Z die unter c) angegebene Bedeutung haben.

5

Die trizyklischen Substituenten (Tr) bedeuten ein tricyclisches Ringsystem, mit wenigstens einem heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und eine Bindungsstelle an einem Kohlenstoffatom eines anellierten Benzolringes desselben, wobei Tr gegebenenfalls wenigstens einfach substituiert ist, worin der Ring A ein gegebenenfalls substituierter Benzolring und einer der Ringe B und C ein gegebenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist und der andere ein substituierter 4-14-gliedriger, vorzugsweise 5-7-gliedriger Ring ist, der ein oder mehrere Heteroatome im Ring enthalten kann. Der Benzolring ist gegebenenfalls wenigstens einmal weiter substituiert, wobei diese Substituenten Halogene, wie Fluor und Chlor, Halogeno-C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl, C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy, und die Hydroxygruppe sein können, wobei Halogene, wie Fluor bevorzugt sind.

Der gegebenenfalls substituierte heterocyclische Ring B oder C ist beispielsweise ein 4 bis 14-gliedriger Ring, vorzugsweise ein 5 bis 7-gliedriger Ring. Das wenigstens eine Heteroatom des heterocyclischen Ringes (1 bis 3 Heteroatome sind möglich) kann Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, sein. Insbesondere sind die Ringe B oder C Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Tetrahydrofuran, Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin, wobei 5 bis 7-gliedrige nichtaromatische Ringe, die ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome haben können, bevorzugt sind.

Der Ring B oder C kann auch ein nichtaromatischer, heterocyclischer Ring enthaltend 1-3 Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und nichtaromatische heterocyclische Ringe mit einem Stickstoffatom und einem weiteren Heteroatom, das Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ist, sein.

5

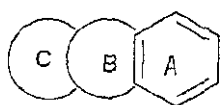
"5 bis 8-gliedrige Ringe B oder C" sind 5 bis 8-gliedrige heterocyclische oder alicyclische Ringe, oder Kohlenstoffringe, die wenigstens einfach substituiert sind. Diese 5 bis 8-gliedrigen Kohlenstoff-Ringe können sein ein Benzolring oder ein gesättigter oder ungesättigter Ring, beispielsweise Benzol, Cyclopentan, Cyclopenten, Cyclohexan, Cyclohexen, Cyclohexadien,

10 Cycloheptan, Cyclohepten und Cycloheptadien.

Wenn die Ringe B oder C wenigstens ein Heteroatom enthalten, (z.B. 1-3 Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel usw.), d.h., wenn der Ring B oder C ein heterocyclischer Ring ist, kann er aromatisch sein oder nicht. Solche aromatischen, heterocyclischen Ringe sind

15 beispielsweise Pyridin, Furan, Thiophen. Bevorzugte nichtaromatische, heterocyclische Ringe sind die oben angegebenen Beispiele für die Ringe B oder C.

Demnach kann der tricyclische Substituent Tr ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



20

sein. Beispiele hierfür sind

Carbazol,

25 1,2,3,4-4a,9a-Hexahydrocarbazol,

9,10-Dihydroacridin,

1,2,3,4-Tetrahydroacridin,

10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin,

5,6,11,12-Tetrahydrodibenz[b,g]azocin,

30 6,11-Dihydro-5H-dibenz[b,e]azepin,

6,7-Dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin,

5,6,11,12-Tetrahydrodibenz[b,f]azocin,

Dibenzofuran,

9H-Xanthen,

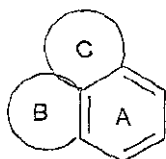
35 1-O-11-Dihydrobenz[b,f]oxepin,

6,11-Dihydrobenz[b,e]oxepin.

6,7-Dihydro-5H-dibenz[b,g]oxacin,

- Dibenzothiophen,
 9H-Thioxanthen,
 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin,
 6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin,
 5 6,7-Dihydro-5H-dibenzo[b,g]thiocin,
 10H-Phenothiazin,
 10H-Phenoxazin,
 5,10-Dihydrophenazin,
 10,11-Dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin,
 10 2,3,5,6,11,11a-Hexahydro-1H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin,
 1-O,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin,
 5,1]-Dihydrodibenz[b,e][1,4]oxazepin,
 5,11-Dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin,
 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin,
 15 1,2,3,3a,8,8a-Hexahydropyrrolo[2,3b]indol.

Der tricyclische Substituent Tr kann ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



20

sein und beispielsweise bedeuten:

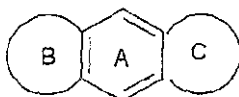
- 1H,3H-Naphth[1,8-cd][1,2]oxazin,
 Naphth[1,8-de]-1,3-oxazin,
 Naphth[1,8-de]-1,2-oxazin,
 25 1,2,2a,3,4,5-Hexahydrobenz[cd]indol,
 2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-benzo[de]chinolin,
 4H-Pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin,
 1,2,5,6-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin,
 5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin,
 30 1H,5H-Benzo[ij]chinolizin,
 2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-benzo[ij]chinolizin,
 Azepino[3,2,1-hi]indol,
 1,2,4,5,6,7-Hexahydroazepino[3,2,1-hi]indol,
 1H-Pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,
 35 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,
 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-5H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,

2,3-Dihydro-1H-benz[de]isochinolin,

1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahydronaphth[1,8-bc]azepin,

2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin.

- 5 Der tricyclische Substituent Tr kann ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



sein. Beispiele für diese Verbindungen sind :

10

1,2,3,5,6,7-Hexahydrobenzo[1,2-b:4,5b']dipyrrol,

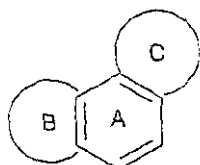
1,2,3,5,6,7-Hexahydrocyclopent[f]indol,

1,2,3,6,7,8-Hexahydrocyclopentan[e]indol oder

2,3,4,7,8-Hexahydro-1H-cyclopenta[f]chinolin.

15

Der tricyclische Substituent Tr kann ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



- 20 sein. Beispiele hierfür sind:

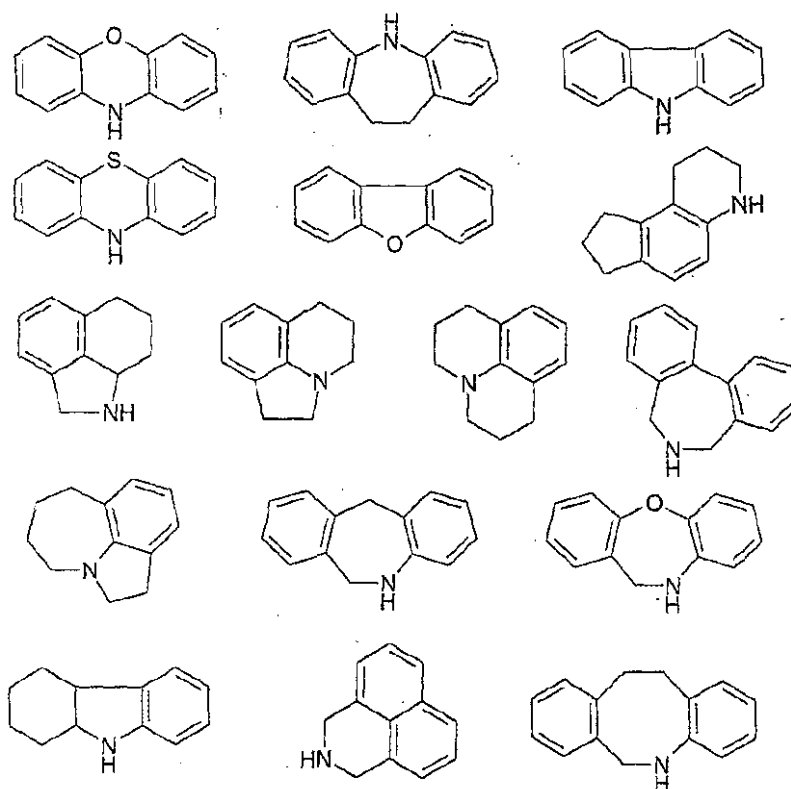
1,2,3,6,7,8-Hexahydrocyclopent[e]indol oder

2,3,4,7,8,9-Hexahydro-1H-cyclopenta[f]chinolin.

Weitere Beispiele für den tricyclischen Substituenten Tr sind kondensierte Benzolringe der

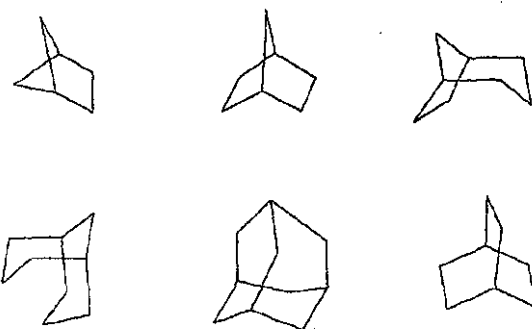
- 25 folgenden Formeln wobei die Bindungsstelle zu Q den Platz eines beliebigen Wasserstoffatoms einnehmen kann:

-11-



Weiters kann Tr ein cyclischer oder bicyclischer Kohlenwasserstoff sein der durch folgende Formel bezeichnet wird:

5



Jeder Substituent Tr kann weiters durch einen oder mehrere Substituenten R_1 substituiert sein, wobei die Definition des Substituenten R_1 dieselbe wie bei Formel I ist.

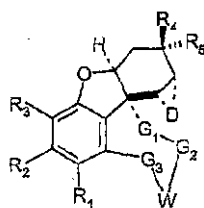
10

e) W kann weiters -NH-, -S-, -SO- oder -SO₂- bedeuten.

Die Erfindung betrifft weiters Verbindungen der allgemeinen Formel II

15

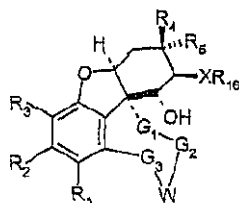
-12-



(II)

5 worin D für NH, N-Alkyl, N-Acyl, Sauerstoff oder Schwefel steht und worin die Substituenten R₁ bis R₅, G₁ bis G₃ sowie W die oben bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können.

Weiters betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel III

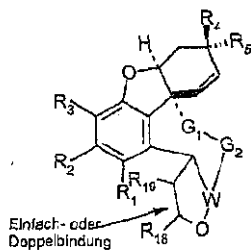


(III)

10

15 worin X-R₁₆ ein Substituent ist, in dem X Sauerstoff oder Schwefel und R₁₆ Wasserstoff oder eine niedrige (C₁-C₁₀), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-Gruppe ist, und worin die Substituenten R₁ bis R₅, G₁ bis G₃ sowie W die oben bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können.

Die Erfindung erstreckt sich auf Verbindungen der allgemeinen Formel IV



(IV)

20

25 worin W CH oder N darstellt und R₁₈ und R₁₉ Wasserstoff, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl bedeutet und in der die die Substituenten R₁₈ und R₁₉ tragenden C-Atome miteinander über eine Einfach- oder eine Doppelbindung verknüpft sind und in der die Substituenten R₁ bis R₅ sowie G₁ und G₃ die bei der allgemeinen Formel I oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bevorzugt ist es, wenn in der Verbindung der allgemeinen Formel IV der Substituent W Stickstoff ist und/oder der Substituent G_1 $-(CH_2)_x$, worin x gleich 1 oder 2 ist und G_2 $-(CH_2)_y$, worin y gleich 0 bis 2 ist, mit der Maßgabe, daß $x + y$ gemeinsam wenigstens 2 und höchstens 4 bedeuten.

5 Trennung der optischen Isomeren von rac. Norgalanthamin:

Die Erfindung beinhaltet außerdem ein Verfahren zur chiralen Trennung von

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

- 10 Die Trennung der (+) und (-) Isomeren erfolgt durch fraktionierte Kristallisation in der Weise, daß
- eine Lösung oder Suspension des optischen Isomerengemisches in der 3 bis 50 fachen Menge
 - eines Lösungsmittels, wie Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Aceton oder Mischungen dieser Lösungsmittel, vorwiegend Methanol
- 15 • mit der äquimolaren Menge oder einem Überschuß einer chiralen Säure (unsubstituierte, einfach oder mehrfach substituierte (+) oder (-) Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, vorzugsweise (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure, die in einem der oben genannten Lösungsmittel gelöst ist, zugegeben oder vorgelegt - und die Lösung oder Suspension des optischen Isomerengemisches zugegeben wird,
- 20 • daß die Lösung mit aus dem natürlichen (-) Galanthaminderivaten und chiralen org. Säuren, wie (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure, hergestellten Kristallen eingemipft wird
- und bei - 40 bis +20 Grad, vorzugsweise 0 Grad 2-24 Stunden oder länger stehen gelassen wird.
 - daß die gebildeten Kristalle filtriert und getrocknet werden,
- 25 • anschließend mit Überschuss NH_4OH versetzt und mit organischem Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylenchlorid, Ethylacetat, Butylacetat, Diethylether, t-Butylmethylether, Dibutylether, Petrolether, Xylol, Benzol, Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln extrahiert und durch Destillation des Lösungsmittels das entsprechenden (-) Norgalanthamin isoliert wird.
- 30 In diesem Verfahren ergibt Einengen der Mutterlauge, Aufnehmen im Überschuss NH_4OH , Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel (wie oben angegeben) und Eindampfen weitere Fraktionen von Norgalanthamin, aus dem in gleicher Weise wie oben kann mit chiralen organischen Säuren, wie (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure das (+) Norgalanthamin hergestellt werden.

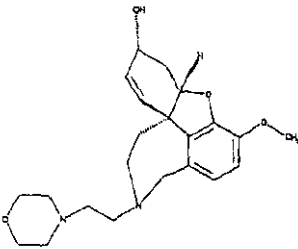
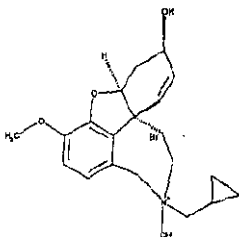
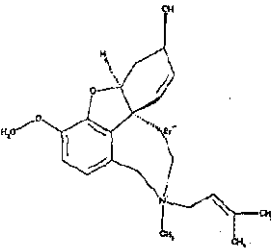
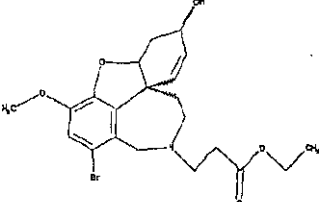
35

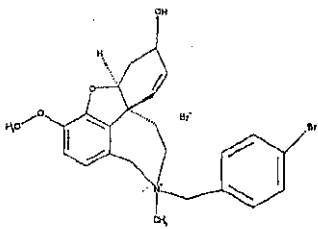
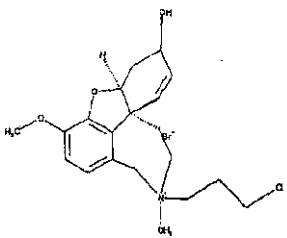
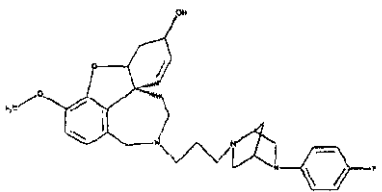
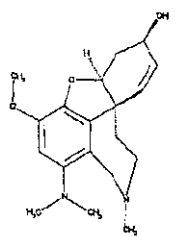
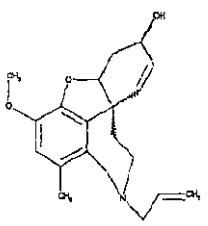
Die, nach der Erfindung erhaltenen Produkte können durch ein geeignetes Verfahren gereinigt werden, beispielsweise Sublimation, fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie.

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die nachstehend genannten Verbindungen in Betracht gezogen:

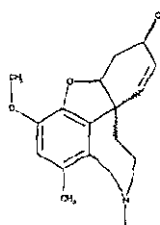
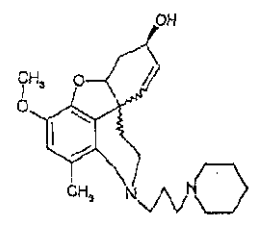
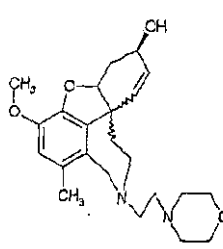
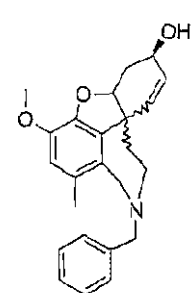
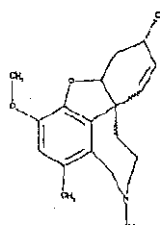
In der nachstehenden Übersicht bedeutet „AChE“: Acetylcholinesterase,

- 5 „BChE“: Butyrylcholinesterase, „hr“: human rekombinant, „mE“: Vorinkubation des Enzyms mit Hemmstoff und „IC₅₀“: Konzentration, bei der eine 50%ige Hemmung eintritt.

Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1118		100	200	Ro 22	77
SPH-1146		1,2	3,6	TK 66/1	136
SPH-1149		0,2	0,21	HM 104	137
SPH-1162		200		CI 2-1, CB 19	138

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1184		0,2	0,6	LCz 225/1	139
SPH-1191		0,35	4,4	LCz 205	140
SPH-1196		5,2	5	TK 36-2	30
SPH-1163		200	0,47	MH 7-1-1	35
SPH-1199		200	2,3	MH 25-1	102

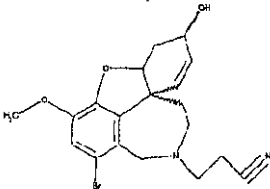
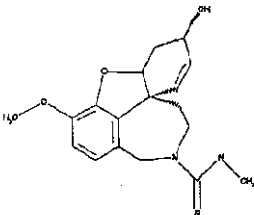
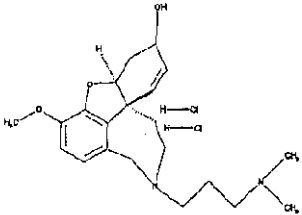
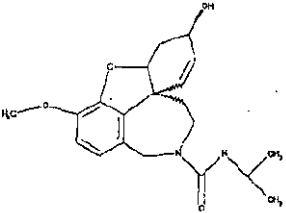
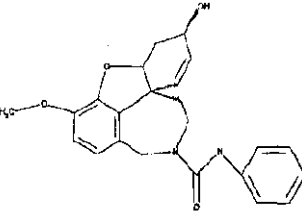
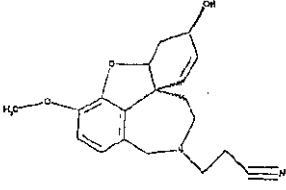
-16-

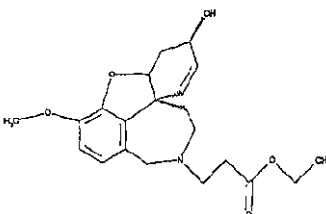
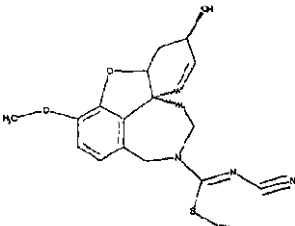
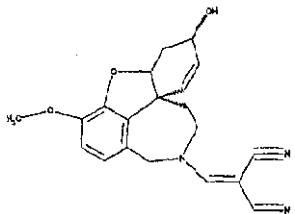
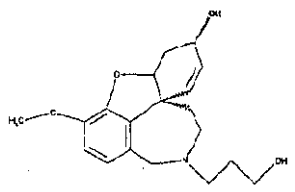
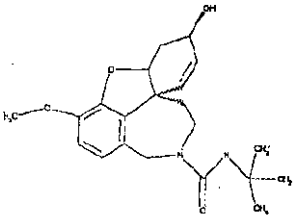
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1200		200	17	MH 30-1	88
SPH-1201		46	0,6	MH-29-1	105
SPH-1202		200	5,2	MH-28-1	104
SPH-1203				MH-26-1	103
SPH-1204		200	200	MH 31-2	89

-17-

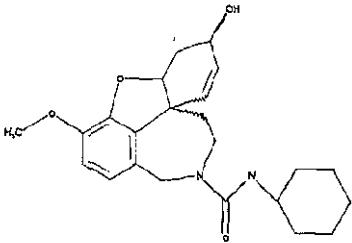
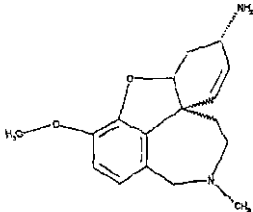
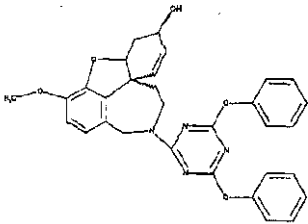
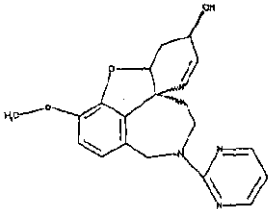
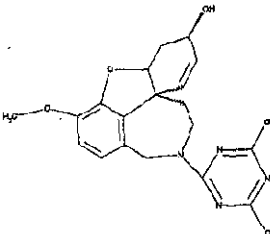
Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1205		70	2,4	MH 33	90
SPH-1206		78	2,5	MH 38-1	91
SPH-1207		47	0,7	MH 39-1	92
SPH-1208		200	25	CB 2	141
SPH-1209		31	20	CB 5	142

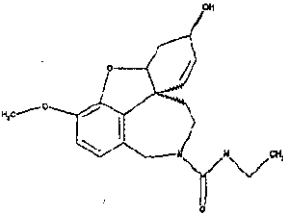
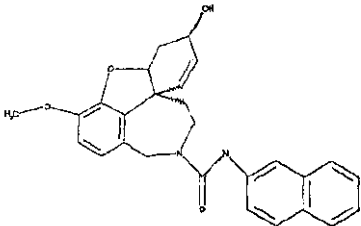
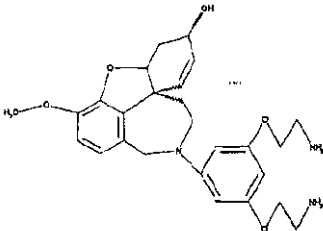
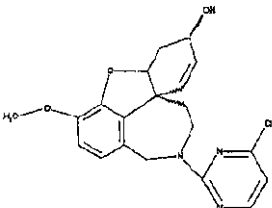
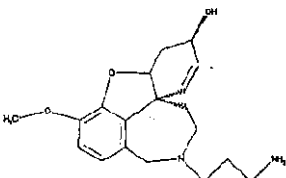
-18-

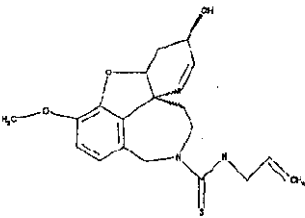
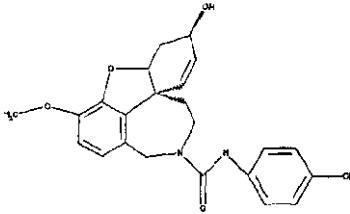
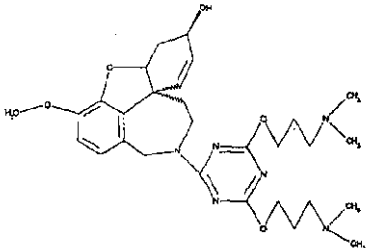
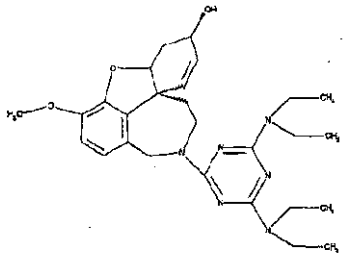
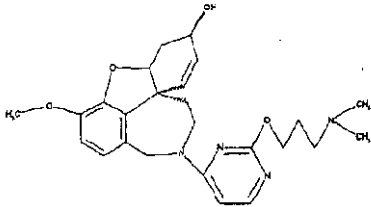
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1210		200	43	CB 4	143
SPH-1211		23	30	CB 13, CB 29	27
SPH-1213		6	10	TK 96/3	71
SPH-1214		4,2	200	CB 34, CB 34-2	19
SPH-1215		70	200	CB 33	23
SPH-1216		90	200	CB 35	44

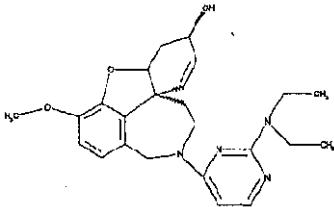
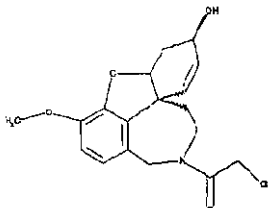
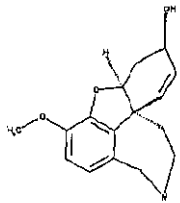
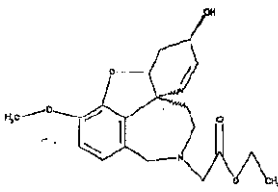
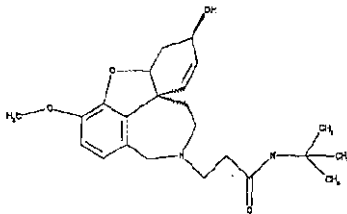
Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1217		9,5	17	CB 28	40
SPH-1218		25	0,54	CB 30	8
SPH-1219		28,5	200	CB 36	31
SPH-1220		7,2	21	CB 41	45
SPH-1221		4,8	200	CB 45	20

-20-

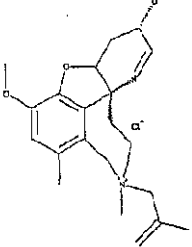
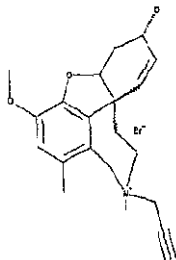
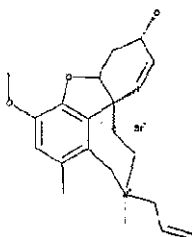
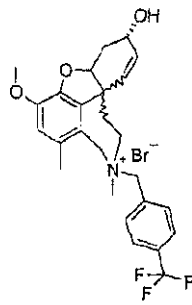
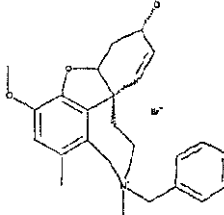
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1222		6,7	200	CB 46	22
SPH-1227		40	6	HM 38	144
SPH-1228		200	200	CB 43	15
SPH-1229		38	30	CB 52	9
SPH-1230				CB 53	13

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1231		33	200	CB 49	21
SPH-1232		36	200	CB 50	26
SPH-1233		200	200	CB 51	16
SPH-1234		66	200	CB 56	10
SPH-1235		3,4	11	CB 42	46

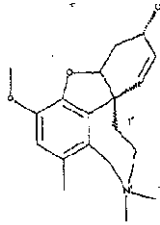
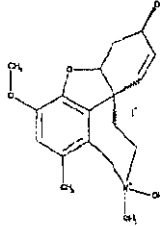
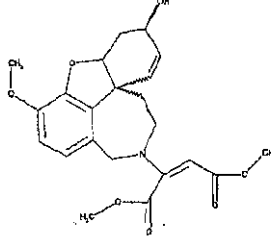
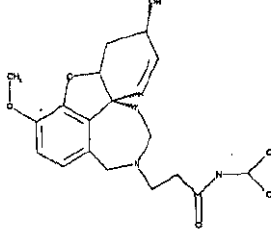
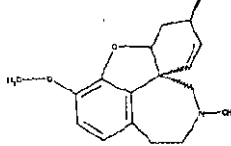
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1236		21	200	CB 48	28
SPH-1237		24	200	CB 47	24
SPH-1242		70	40	CB 55	17
SPH-1243		40	200	CB 58	14
SPH-1244		7,6	36	CB 57	12

Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1245		25	200	CB 59	11
SPH-1246		17,5	20	MR 16	18
SPH-1247		2,4	4	MR 17	48-Stufe1
SPH-1248		40	90	MR 7	34
SPH-1249		45	26	MR 13	43

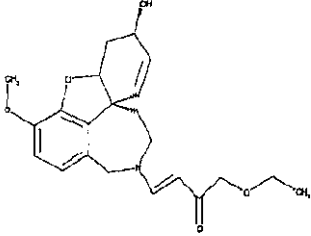
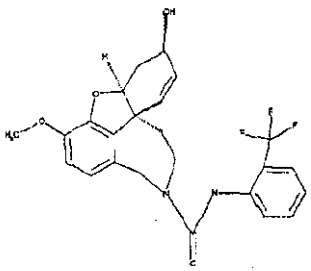
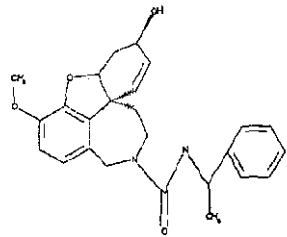
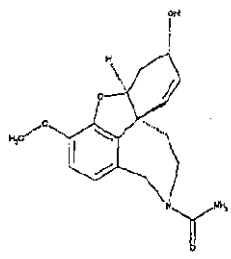
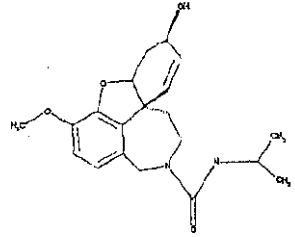
-24-

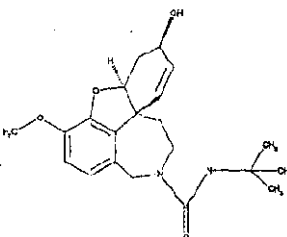
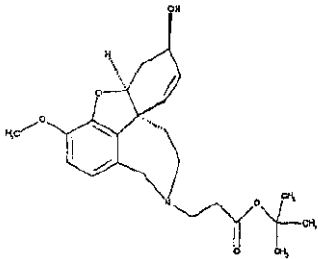
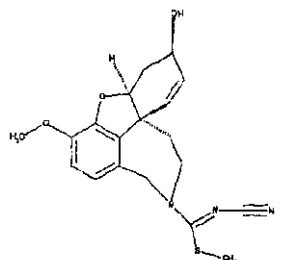
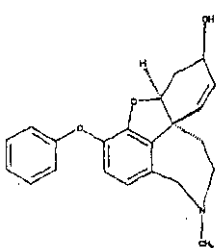
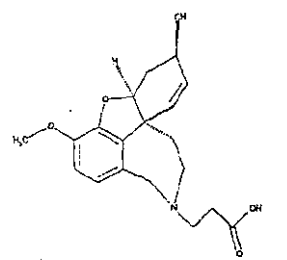
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1250		200	95	MH-66	94
SPH-1251		59	45	MH-71	95
SPH-1252		200	52	MH-72	96
SPH-1253		60	5.4	MH-75	97
SPH-1254		200	3	MH-76	98

-25-

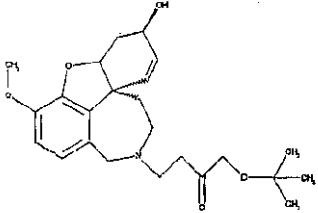
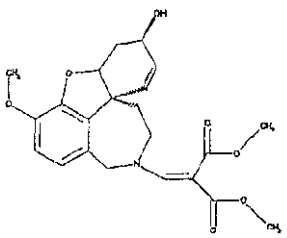
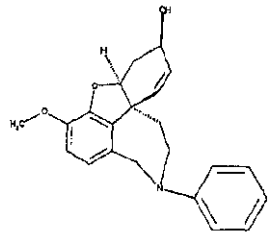
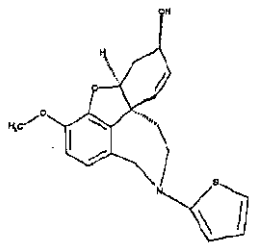
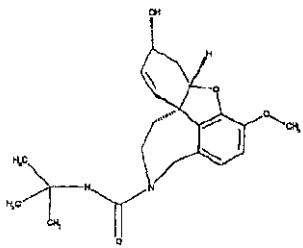
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1255		200	200	MH-81	99
SPH-1256		200	14	MH-83	93
SPH-1259		140	80	HM 60	29
SPH-1262		54,5	36	MR 14	42
SPH-1263		200	200	Ap 74	1

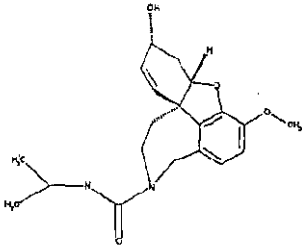
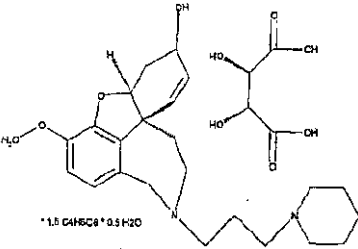
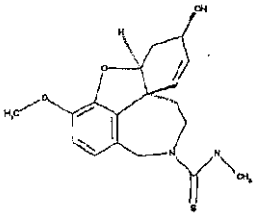
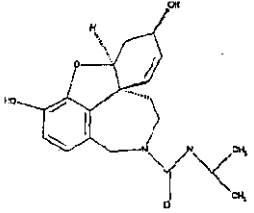
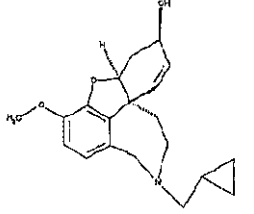
-26-

Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1264		50	200	HM 58	33
SPH-1266		30	200	CB 75	59
SPH-1267		30	200	CB 73	25
SPH-1268		44	200	CB 78	55
SPH-1269		2,6	10	CB 85	57

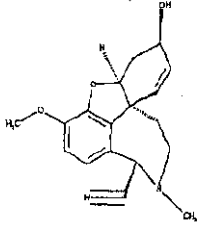
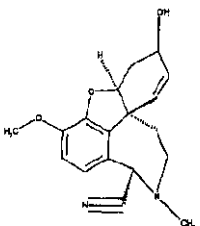
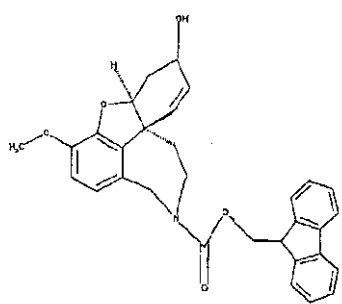
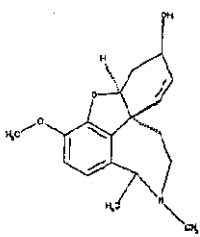
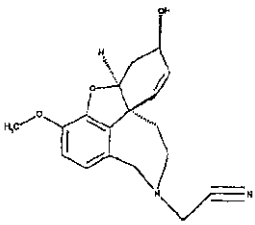
Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1270		2,5	7	CB 86	58
SPH-1271		15	4	CB 87	69
SPH-1272		6,7	30	CB 81	60
SPH-1273		21	3,4	CB 99, BK 10	145
SPH-1276		42	40	CB 89	68

-28-

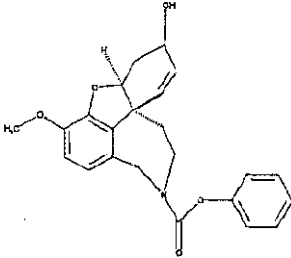
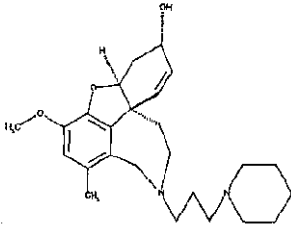
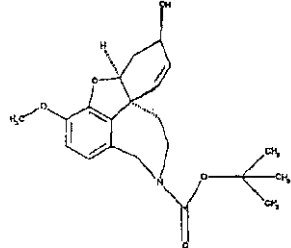
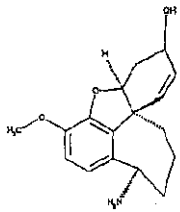
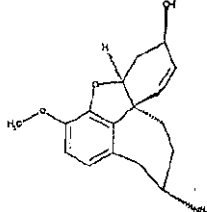
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1277		33	7,3	HM 57	41
SPH-1278		100	32	HM 60	32
SPH-1280		0,5	0,24	CB 98	48
SPH-1282		4	0,54	CB 100, BK 11	49
SPH-1283		93	100	DD 9	76

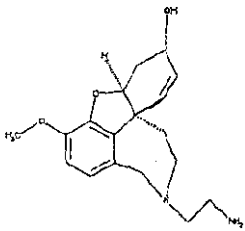
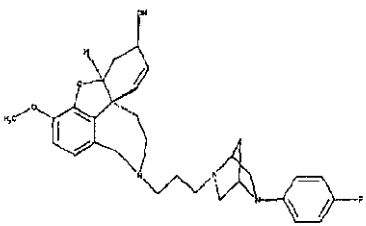
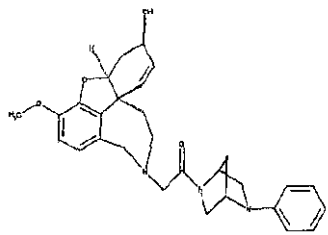
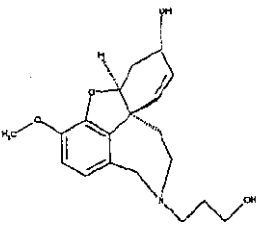
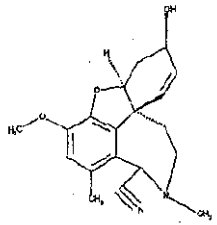
Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1284		8	90	DD 10	75
SPH-1286		0,3	1,5	BK-32-1-3, AH 8	72
SPH-1287		18,5	63	HM 109	56
SPH-1288		6,3	60	HM 112, DD 13	146
SPH-1289		0,7	1,2	HM 117	61

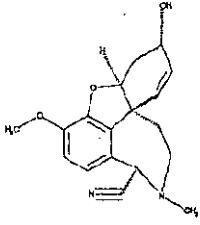
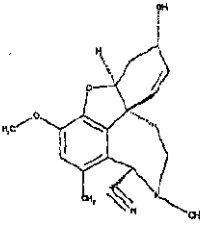
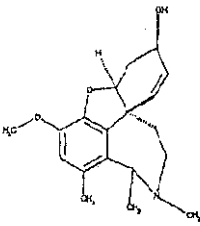
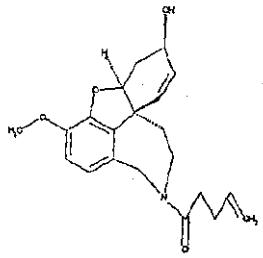
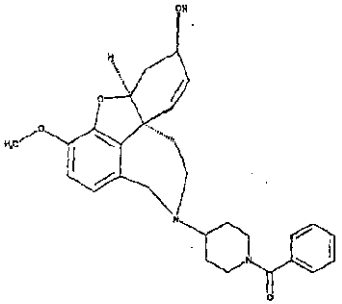
-30-

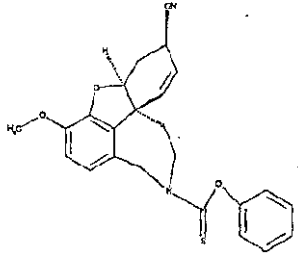
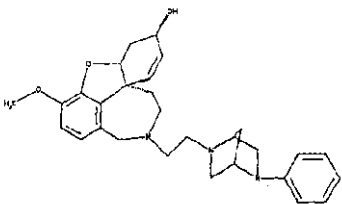
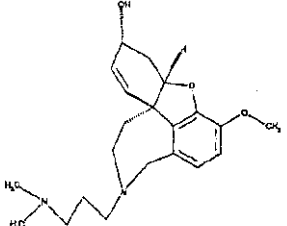
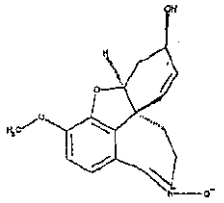
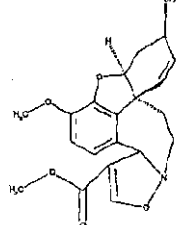
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1290		1,2	100	MH 123-3, AH 11	110
SPH-1291		0,8	200	MH 123-3, TT 33	110b
SPH-1292		40	100	CB 112	53
SPH-1293		4,2	25	MH 122-3, PI-4	114
SPH-1295		15	32	BM 1	63

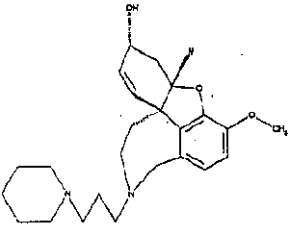
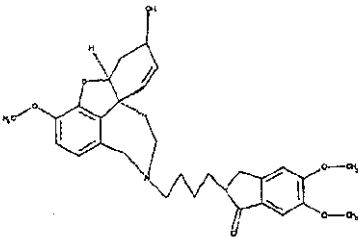
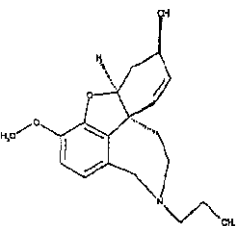
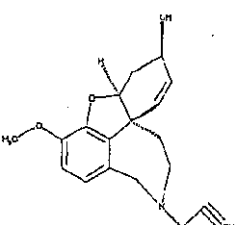
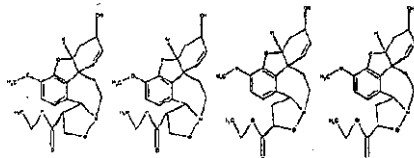
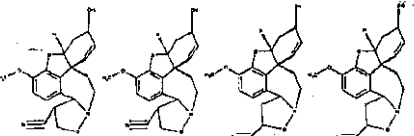
-31-

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1296		46	200	CB 147, DD 16	51
SPH-1298		200	70	MH-117	106
SPH-1302		23	200	HM 203	147
SPH-1309		200	200	MT 176	128d
SPH-1310		5,3	200	MT 141	83

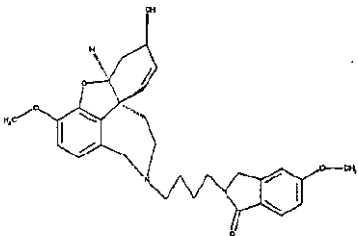
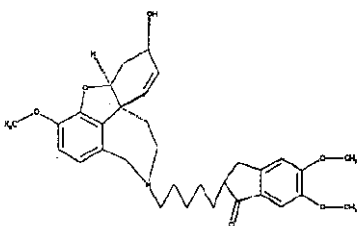
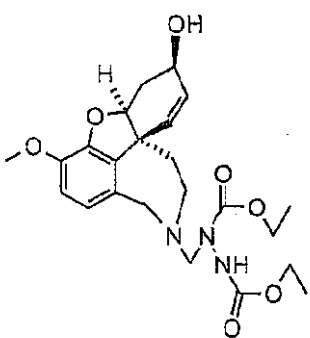
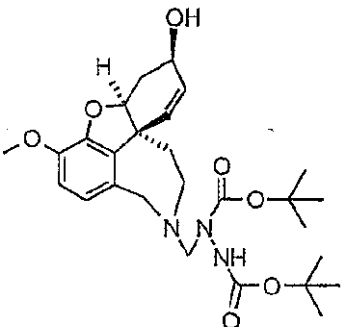
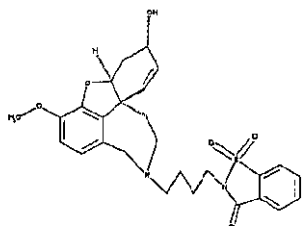
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1311		1,3	2,1	BM 4	65
SPH-1312		3	2,4	DD 24	73
SPH-1314		8,4	2,4	DD 18	64
SPH-1315		2,8	5		70
SPH-1317		80	200	PI 12	111

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1318		200	200	PI 14	112
SPH-1319		200	200	PI 19	113
SPH-1320		83	30	PI 21	116
SPH-1326		8,4	2,6	CB 171	54
SPH-1327		24	3	WO 2	50

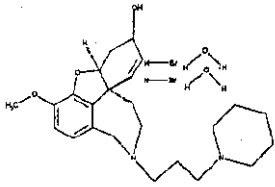
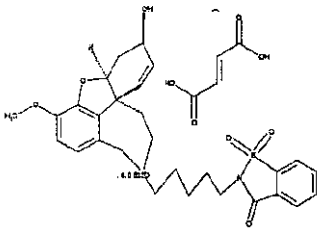
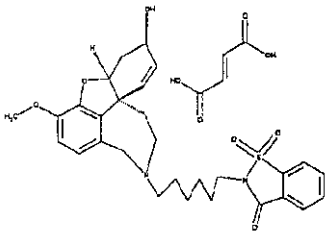
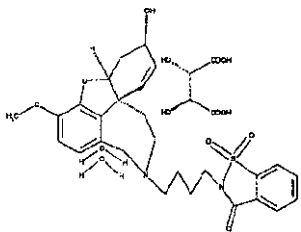
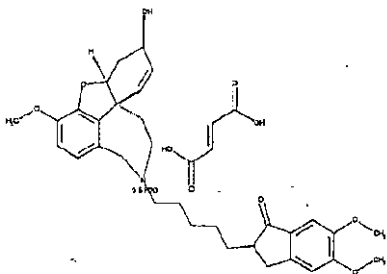
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1328		7,2	200	CB 161	52
SPH-1329		2,9	0,85	DD 26	67
SPH-1330		64	67	RMA 15	78
SPH-1331		50	200	MH 142	119
SPH-1332		200	200	MH 145	120

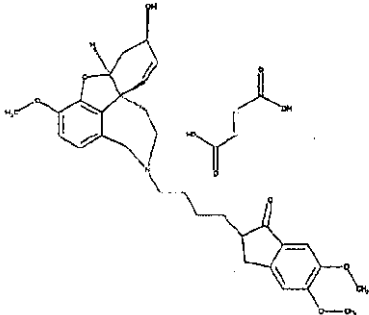
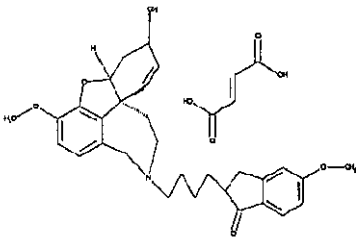
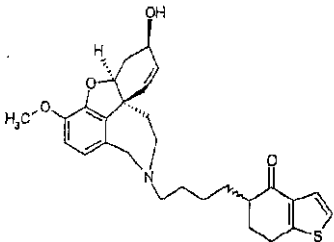
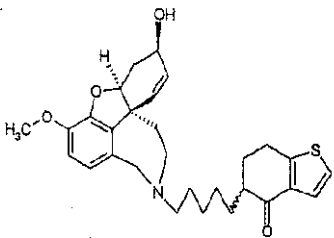
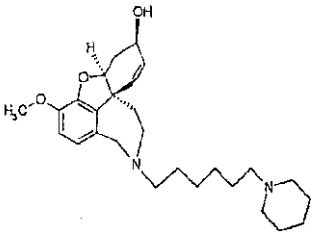
Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1333		9	23	RMA 14, DD 7	79
SPH-1335		0,02	0,8	CB 177, BK 6	6-Stufe 3
SPH-1339		0,3	1,5	HM 264-1	149
SPH-1340		32	30	HM 265-1	150
SPH-1345		200	200	MH 143	119
SPH-1346		200	200	MH 146	121

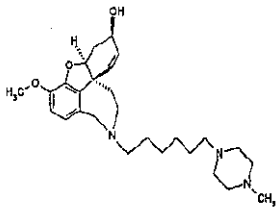
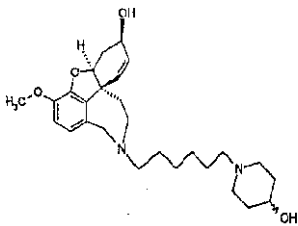
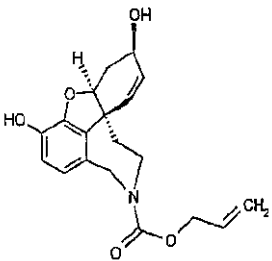
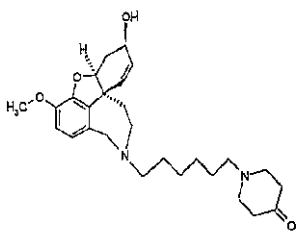
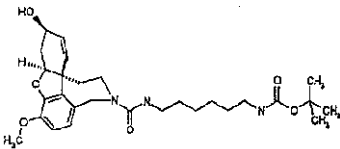
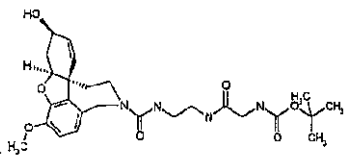
-36-

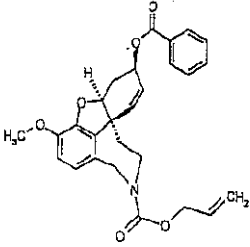
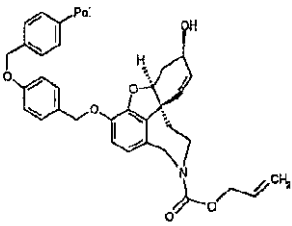
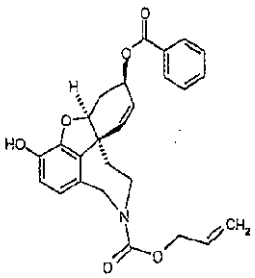
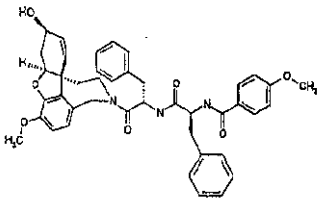
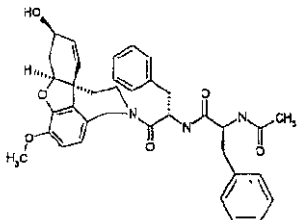
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1357		0,022	0,8	MF 8	151
SPH-1359		0,0052	0,24	MF 19	7-Stufe3
SPH-1362		3	200	MF-3, CK-21-3	181
SPH-1363		3,6	20	MF-17, CK-24-2	180
SPH-1369		0,022	1,5	MT 273	3

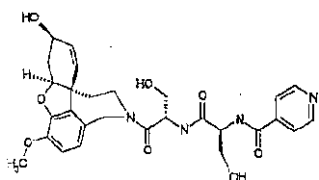
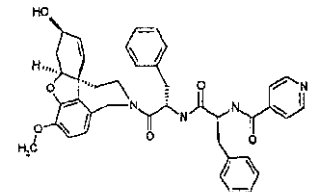
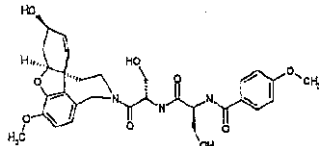
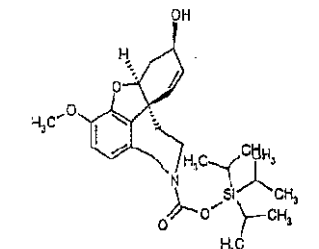
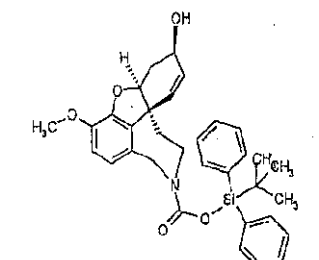
-37-

Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1371		0,36		BK-32-2, BK-32-1-3	170
SPH-1372		0,022		UJ-1682-2	4
SPH-1373		0,043		UJ-1685	5
SPH-1374		0,027		UJ-1686	3
SPH-1375		0,023		UJ-1683	7

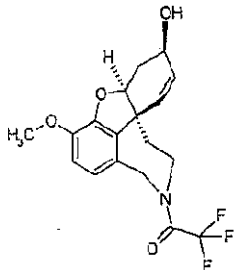
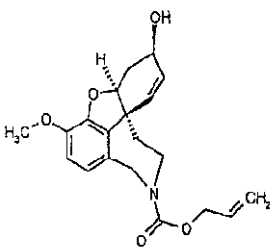
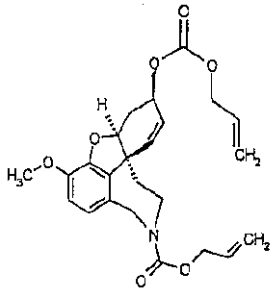
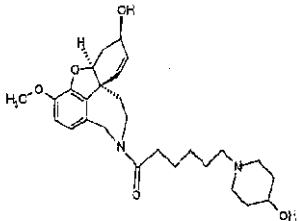
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1376		0,02		UJ-1684	6
SPH-1377		0,024		BK-34-2	155
SPH-1490				MB-8	171
SPH-1491				MB-1	172
SPH-1492				MB-7	173

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1493				MB-10	174
SPH-1494				MB-15	175
SPH-1515				ML-7	157
SPH-1521					176
SPH-1522				CK-52-6	158
SPH-1523				CK-58-2	159

Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1524				CK-65-1	160
SPH-1525				CK-63	161
SPH-1526				CK-63	162
SPH-1528				CK-49-1- IPP-3-1	163
SPH-1529				CK-59- AcPP-3-1	164

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1530				CK-59-ISS- 4-1	165
SPH-1531				CK-59-IPP- 2-1	166
SPH-1532				CK-59- MSS-5-1	167
SPH-1534				CK-9-2	182
SPH-1535				CK-10	183

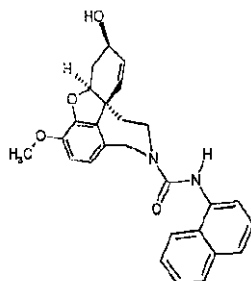
-42-

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1536				CK-32	184
SPH-1537				CK-17	185
SPH-1538				CK-17-1	186
SPH-1539				CK-36	187

-43-

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Nummer

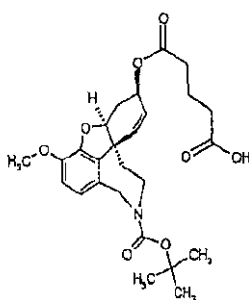
SPH-1540



CK-41

188

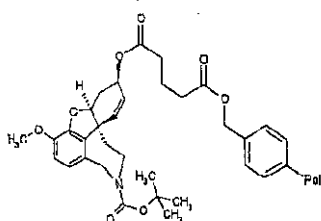
SPH-1541



CK-48

189

SPH-1542



CK-43-5

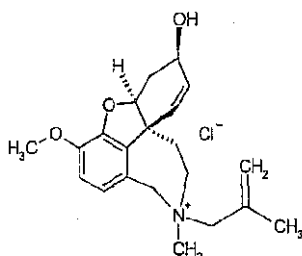
190

SPH-Nummer

Struktur

IC50 AChE μ MIC50 BChE μ M

SPH-1193



1,5

0,8

Im Rahmen der Erfindung ist unter anderem besonders in Betracht gezogen die Verbindung (6R)-
 5 3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a[H1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

{Norgalanthamin} und zwar racemisches Norgalanthamin, (-)-Norgalanthamin und (+)-Norgalanthamin. Sowohl racemisches Norgalanthamin als auch seine (+)- und (-)-Isomeren können in Arzneimitteln zur Behandlung der eingangs unter a) bis m) genannten Krankheiten als Wirkstoff für sich oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter sinngemäßer Anwendung der in der WO 96/12692 und in der WO 97/40049 beschriebenen Verfahren und Arbeitsweisen zum Herstellen von Galanthamin und Galanthamin-Derivaten synthetisiert werden.

- 10 Zusätzlich zu den vorgenannten Synthesewegen können einige der erfindungsgemäßen Verbindungen unter Anwendung der kombinatorischen (oder Parallel-)Synthesetechnologie hergestellt werden. Bei dieser Synthesemethode wird das interessierende Grundgerüst (oder Kernmolekül) auf einer festen Phase (z.B. Glaskügelchen, Polymerkügelchen oder einem anderen inerten Träger) immobilisiert, der das Abtrennen von überschüssigen Reaktionspartnern vom modifizierten Grundgerüst erleichtert. Die jeweils eingesetzte Festphase hängt von der Beladungskapazität, den eingesetzten Reaktanten und den Reaktionslösungsmitteln ab. Insbesondere in Betracht gezogen sind Polymerkügelchen, wie beispielsweise Merrifield-Harz, Wang-Harz oder TentaGel (Rapp)-Harz.

- 20 Das Immobilisieren des Grundgerüsts erfolgt durch eine funktionelle Gruppe, die unter geeigneten Reaktionsbedingungen in den letzten Schritten der Synthese wiedergewonnen werden kann. Der letzte Schritt besteht in der Spaltung des gewünschten Produktes von der Festphase. Die Wahl der Linkereinheit, welche das Grundmolekül an der Festphase kuppelt, hängt von der Kombination und/oder der Folge von Reaktanten und den Reaktionsbedingungen ab, die erforderlich sind, um maximale Ausbeuten und/oder Reinheit zu erzielen. Überdies können mit unterschiedlichen Linkern die Produkte von der gleichen Festphase unter unterschiedlichen Bedingungen abgespalten werden. Diese Technologie erlaubt eine rasche Synthese einschließlich automatisierter Synthesen von Verbindungen gemäß der Erfindung.

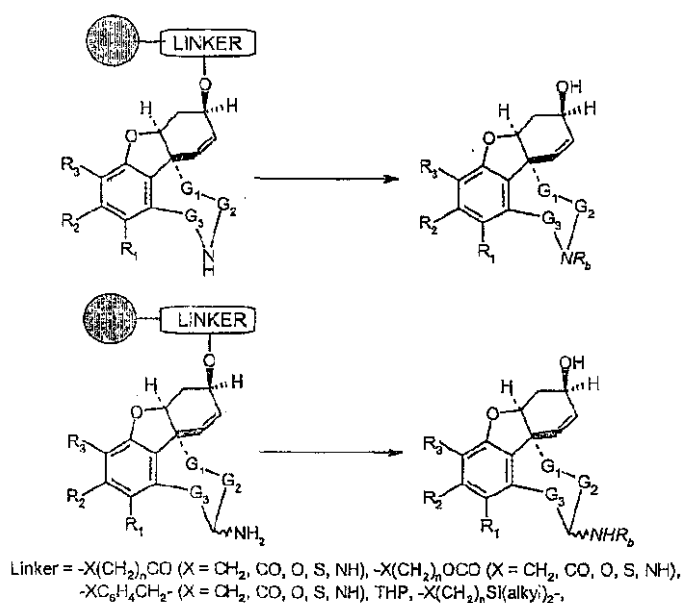
30

Bezüglich der kombinatorischen und/oder Parallelsynthese wird auf die nachstehenden Literaturstellen verwiesen, in denen allgemeine Verfahrensbeschreibungen enthalten sind:

- 1) Abelson, J.N., *Combinatorial Chemistry*. Academic Press, San Diego (1996).
- 2) Epton, R., *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis and Combinatorial Libraries*, Mayflower Scientific Limited, Birmingham (1996).
- 3) Wilson, S.R. and Czarnik, A.W., *Combinatorial Chemistry. Synthesis and Applications*. John Wiley & Sons, Inc., New York (1997).
- 4) Gordon, E.M. and Kerwin, J.F.J., *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Inc., New York (1998).

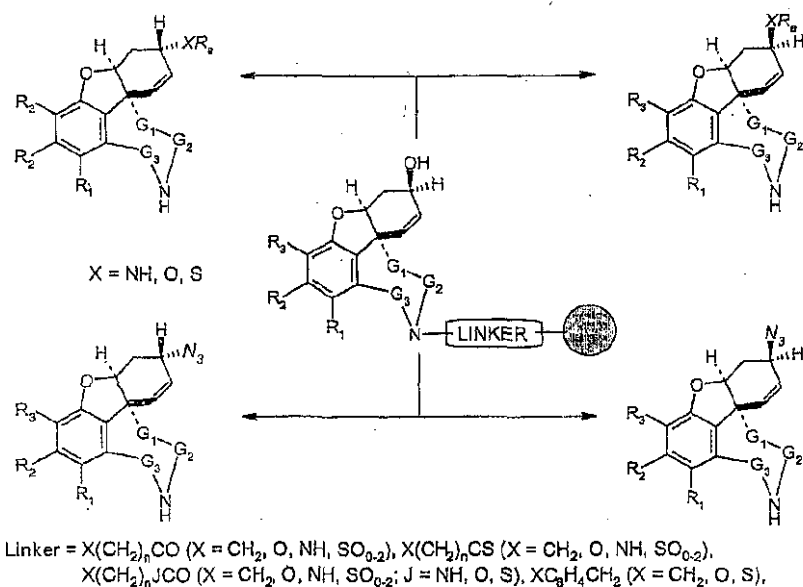
- 5) Thompson, L.A.; Ellman, J.A. Chem. Rev. 96, 555 (1996).
- 6) Special issue on combinatorial chemistry, cf., Acc. Chem. Res., 29, 111 (1996).
- 7) Fruchtel, J.S.; Jung, G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35, 17 (1996).
- 8) Cheng, S.; Comer, D.D.; Williams, J.P.; Myers, P.L.; Boger, D.L. J. Am. Chem. Soc., 118, 2567 (1996).
- 9) Für weitere Information zu diesem sich rasch entwickelnden Gebiet siehe: A dynamic database of references in molecular diversity at <http://www.5z.com>.
- 10) Bayer E.; Angew. Chem. Int. Ed., 30, 113-129 (1991).
- 11) Mayer, J.P.; Zhang, J.; Bjergaard, K.; Lentz, D.M.; Gaudino, J.J.; Tetrahedron Letters, 37, 8081 (1996).
- 12) Bayer, E.; Angew. Chem. Int. Ed., 30, 113-129 (1991).
- 13) DE 19745628 A1.

Am Beispiel eines Norgalanthamingerüstes ($G_1 = G_2 = G_3 = \text{Methylen}$; $W = \text{NH}$) oder "Homogalanthamin" ($G_1 = G_2 = G_3 = \text{Methylen}$; $W = \text{CH-NH}_2$) kann eine Bindung zwischen dem Molekül und der Festphase entweder über ein Kohlenstoffzentrum (C-linked), ein Stickstoffzentrum (N-linked), oder ein Sauerstoffzentrum (O-linked) erzielt werden. Die Anknüpfungspunkte hängen von der Art der erwünschten Strukturmodifikation ab. In den nachstehend genannten, beispielhaften Reaktionsschemata sind verschiedene Transformationen von an verschiedenen an Festphasen, durch Linker geknüpften Grundgerüsten wiedergegeben.

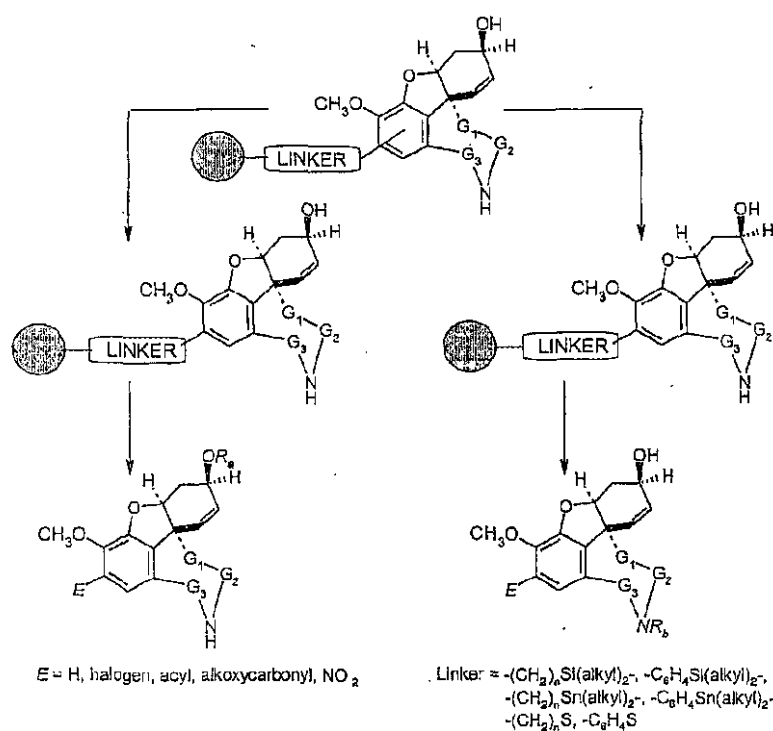


O-Linker Transformationen von Gerüsten des Norgalanthamin-Typs und des "Homogalanthamin"-Typs

-46-



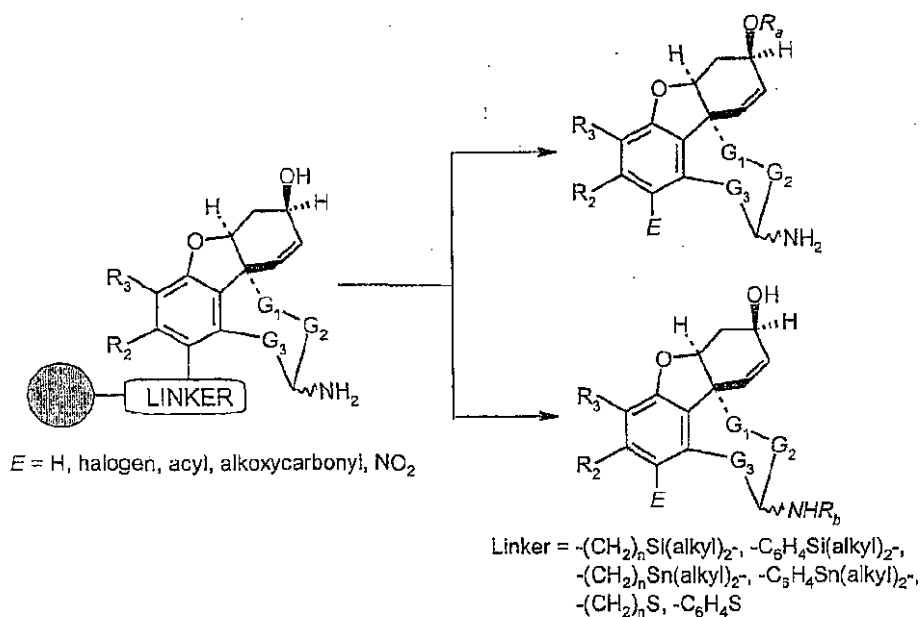
N-Linker Transformationen eines Molekülgerüsts des Norgalanthamin-Typs.



5

C-Linker Transformationen eines Gerüsts des Norgalanthamin-Typs

-47-



C-Linker Transformationen des „Homogalanthamingerüsts“

- 5 Die Verbindungen gemäß der Erfindung, sowie von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen derselben können als Wirkstoffe in Arzneimitteln beispielsweise zum Behandeln von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente verwendet werden.

Neurodegenerative Erkrankungen des menschlichen Nervensystems gehören zu denjenigen Syndromen, für die derzeit keine oder nur ungenügende ursächliche Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen. Unter den neurologischen Krankheiten dieser Art mit chronischem Verlauf werden in erster Linie die folgenden verstanden:

- 10 - Primär degenerative Demenzen (vor allem die Alzheimer'sche Krankheit),
 - Zerebrale und spinale Lähmungen (amyotrophe laterale Sklerose, multiple Sklerose),
 15 - Zentral bedingte Bewegungsstörungen (Parkinson'sche und Huntington'sche Krankheit)
 und
 - Erkrankungen des epileptischen Formenkreises.

Neurodegeneration spielt jedoch auch im unmittelbaren Gefolge neurologischer Akutfälle eine Rolle, unter denen in erster Linie die folgenden zu nennen sind:

- 20 - Ischämischer Schlaganfall (Verschluß einer das Gehirn versorgenden Arterie),
 - Haemorrhagischer Schlaganfall (innere Hirnblutung),
 - Schädel-Hirn-Trauma und
 - Hirnschäden nach Herzversagen bzw. Atemstillstand (Hypoxie/Anoxie).

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

Im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II findet sich zunehmend Evidenz für eine Rolle von Amyloid Fragmenten bei der Zelldegeneration der Insulin-produzierenden Langerhans'schen Inselzellen. Über einen nicht-kontrollierten Calciumeinstrom kann die Zelldegeneration verstärkt werden.^{1, 2, 3}

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, z.B. Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat, Methiodid, Tartrat, Fumarat, Oxalat etc. (siehe nachstehende Tabelle), können Patienten oral, rektal oder durch subkutane, intramuskuläre, intravenöse oder intrathekale Injektion oder Infusion, oder

- 5 intracerebroventrikulär, z.B. mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

englisch	Säure	Salz
Sulfamic	Sulfaminsäure Amidosulfonsäure	- Amidosulfonat
1,2-ethanedisulfonic	1,2-Ethandisulfonsäure	1,2-Ethandisulfonat
2-Ethylsuccinic	2-Ethylbernsteinsäure	2-Ethylsuccinat
2-hydroxyethanesulfonic = isethionic	2-Hydroxyethansulfonsäure	2-Hydroxyethansulfonat
3-Hydroxynaphthoic	3-Hydroxynaphthoesäure	3-Hydroxynaphthoat
acetic	Essigsäure	Acetat
benzoic	Benzoessäure	Benzoat
benzenesulfonic	Benzolsulfonsäure	Benzolsulfonat
calcium dihydrogenedetdic	Calciumdihydrogenethylendi- amintetraessigsäure	Calciumethylendiamintetra- acetat
camphorsulfonic	Camphersulfonsäure	Camphersulfonat
carbonic	Kohlensäure	Carbonat
citric	Zitronensäure	Citrat
Dodecylsulfonic	Dodecylsulfonsäure	Dodecylsulfonat
ethanesulfonic	Ethansulfonsäure	Ethansulfonat
edetic	Ethylendiamintetraessigsäure	Ethylendiamintetraacetat
fumaric	Fumarsäure	Fumarat
Glubionic	Glubionsäure	Glubionat
glucoheptonic	Glucoheptonsäure	Glucoheptonat
gluconic	Gluconsäure	Gluconat
glutamic	Glutaminsäure	Glutamat
hexylresorcinic	Hexylresorcylsäure	Hexylresorcylat
HBr	Bromwasserstoffsäure	Hydrobromid
HCl	Salzsäure	Hydrochlorid
bicarbonic	Kohlensäure	Hydrogencarbonat
bitartaric	Weinsäure	Hydrogentartrat
hydriodic	Iodwasserstoffsäure	Hydroiodid
lactic	Milchsäure	Lactat

englisch	Säure	Salz
lactobionic	Lactobionsäure	Lactobionat
Levulinic	Laevulinsäure	Laevulinat
laurylsulfonic (laurylsulfuric)	Laurylschwefelsäure	Laurylsulfat
LIPOLIC-(ALPHA) ACID	Liponsäure	Liponat
malic	Äpfelsäure	Malat
maleic	Maleinsäure	Maleinat
Malonic	Malonsäure	Malonat
methanesulfonic	Methansulfonsäure	Methansulfonat
naphthalenesulfonic	Napthalinsulfonsäure	Napthalinsulfonat
nitric	Salpetersäure	Nitrat
Pantothenic	Pantoithensäure	Pantothenat
phosphoric	Phosphosäure	Phosphat
polygalacturonic	Polygalacturonsäure Pectinsäure	Polygalacturonat
Propionic	Propionsäure	Propionat
salicylic	Salicylsäure	Salicylat
succinic	Bernsteinsäure	Succinat
sulfuric	Schwefelsäure	Sulfat
Tartaric	Weinsäure	Tartrat

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

Die folgenden spezifischen Formulierungen können Anwendung finden:

- Tabletten und Kapseln enthaltend 0,5 bis 50 mg
- Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 0,1 bis 30 mg Wirkstoff/ml
- flüssige Formulierungen zur oralen Verabreichung in einer Konzentration von 0,1 bis 15 mg/ml
- flüssige Formulierungen zur intracerebroventrikulären Verabreichung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg Wirkstoff/ml.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch ein transdermales System sein, in welchem 0,1 bis 10 mg/Tag freigesetzt werden.

Ein transdermales Dosiersystem besteht aus einer Vorratsschicht, welche 0,1 bis 30 mg der Wirksubstanz als freie Base oder Salz allenfalls zusammen mit einem Penetrationsbeschleuniger,

z.B. Dimethylsulfoxid oder einer Carbonsäure, z.B. Octansäure, und einem hautnahen Polyacrylat, z.B. Hexylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure Copolymer samt Weichmacher, z.B. Isopropylmyristat enthält. Als Abdeckung dient eine wirkstoffundurchlässige Außenschicht, z.B. ein metallbeschichtetes, siliconisiertes Polyethylenpflaster mit einer Dicke von beispielsweise 0,35 mm. Zur Erzeugung einer klebenden Schicht dient z.B. ein Dimethylaminomethacrylat/Methacrylat Copolymer in einem organischen Lösungsmittel.

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

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

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, die vielfach eine die Cholinesterasen hemmende Wirkung zeigen, als therapeutische und/oder prophylaktische Wirkstoffe für die senile Demenz, Alzheimer-Krankheit, usw. geeignet. Die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verbindungen sind neue tetrazyklische, kondensierte, heterocyclische Verbindungen.

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

Literatur:

- 1) Kawahara, M.; Kuroda, Y.; Arispe, N.; Rojas, E.; „Alzheimer's beta-amyloid, human islet amylin, and prion protein fragment evoke intracellular free calcium elevations by a common mechanism in a hypothalamic BnRH neuronal cell line." *J Biol Chem* 2000 May 12; 275 (19): 14077-83
 - 2) Ma, Z.; Westermark, P.; Westermark, GT; „Amyloid In human islets of Langerhans: immunologic evidence that islet amyloid polypeptide is modified in amyloidogenesis." *Pancreas* 2000 Aug; 21(2): 212-8
 - 3) Rhoades, E.; Agarwal, J.; Gafni, A.; „Aggregation of an amyloidogenic fragment of human islet amyloid polypeptide." *Biochim Biophys Acta* 2000 Feb 9; 1476(2): 230-8
- Nachstehend werden Arbeitsvorschriften und Beispiele zum Herstellen erfindungsgemäßer Verbindungen angegeben.

Allgemeine Bemerkungen

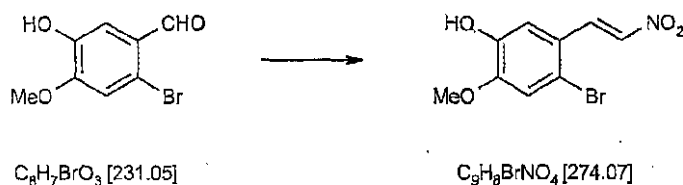
„Konzentrieren“ oder „Konzentration“ bezeichnet das Entfernen von Lösungsmitteln unter vermindertem Druck mittels eines Rotationsverdampfers.

5

„MPLC“ bezeichnet eine chromatographische Reinigung an Kieselgel 20-60 µm unter Verwendung von Büchi-Chromatographiesäulen, einer Shimadzu LC-8A Pumpe und einem Shimadzu 6AV UV-Defektor.

10 **Beispiel 1 :**

Stufe 1: 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol



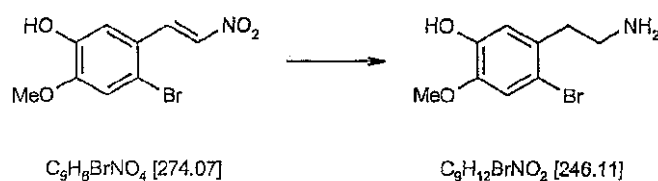
- 15 40.0 g (173 mmol) 2-Brom-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd und 13.3 g (173 mmol) Ammoniumacetat werden in 400 mL Nitromethan 15 Min. auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in etwa 70 mL Methanol digeriert und anschließend abgesaugt. Um eine zweite Fraktion des Produkts zu gewinnen wird die Methanol-Lösung auf ca. 30 mL eingengt und sodann auf 500 mL Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird
- 20 abgenutzt, mit ca. 100 mL Wasser gewaschen und gemeinsam mit der ersten Fraktion bei 50°C/50 mbar getrocknet, wodurch insgesamt 43.6 g (92 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 152 - 154°C an 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol erhalten werden.

DC: CH_2Cl_2 : MeOH = 9:1

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm): 3.85 (s, 3H, OCH_3); 7.30 (s, 1H, H-6); 7.38 (s, 1H, H-3); 8.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.41$ Hz, 1H, ArCH=); 8.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.41$ Hz, 1H, =CHNO₂)
- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm): 56.3 (q, OCH_3); 114.7 (d, C-6); 116.1 (d, C-3); 116.6 (s, C-2); 121.4 (s, C-1); 136.8 (d, ArCH=); 137.6 (d, =CHNO₂); 146.5 (s, C-5); 152.2 (s, C-4)

Stufe 2: 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol

30



Methode A:

Zu 168 mL (148 mmol) einer 0.88 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether werden bei 0°C
5 unter Stickstoff-Atmosphäre 7.2 g (74 mmol) konzentrierte Schwefelsäure zugetropft. 10.0 g (36.5
mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol werden in einem Liter absolutem Diethylether
in der Siedehitze teilweise gelöst und anschließend die überstehende Lösung mit einer
Transferradel und trockenem Stickstoff der Aluminiumhydridlösung bei Raumtemperatur
zugegeben. Nach der vollständigen Zugabe werden 700 mL Diethylether aus dem
10 Reaktionsgemisch zum ungelösten 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol in den
Vorlagekolben destilliert. Durch Erhitzen auf Rückfluß wird eine gesättigte Lösung hergestellt, die
wie oben dem Reaktionsgemisch zugeführt wird. Dieser Vorgang wird bis zur vollständigen
Zugabe von 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol wiederholt (drei- bis viermal).
Anschließend wird mit Wasser bei 0°C hydrolysiert und die etherische Phase zweimal mit je 300
15 mL 4N Salzsäure extrahiert. Die saure Lösung wird mit 22.2 g (148 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt,
mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger
Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch 2.20
g (24 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 170 - 172°C an 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-
20 phenol erhalten werden.

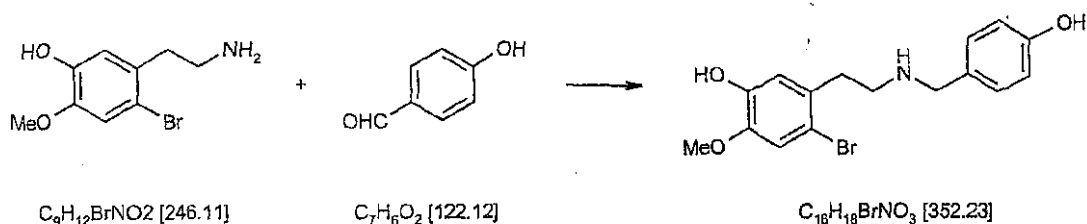
Methode B:

Zu einer auf Rückfluß erhitzten Lösung von 15.0 g (394.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 1 l
25 absolutem Tetrahydrofuran wird im Laufe von 2 Stdn. unter Stickstoff eine Lösung von 18.0 g (65.7
mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol in 200 mL absolutem Tetrahydrofuran
zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit ca. 20 mL Wasser
hydrolysiert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 500 mL 2 N Salzsäure
aufgenommen und mit 500 mL Essigsäureethylester gewaschen. Die Waschphase wird mit 200
30 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit 70 g (467 mmol) L-(+)-
Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je
800 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat
getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 9.92 g (61 % d. Th.) farblose Kristalle an 4-Brom-2-
methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol vom Schmp. 170 - 172°C erhalten werden.

35

Stufe 3: 4-Brom-5-[N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl]-2-methoxyphenol

- 54 -

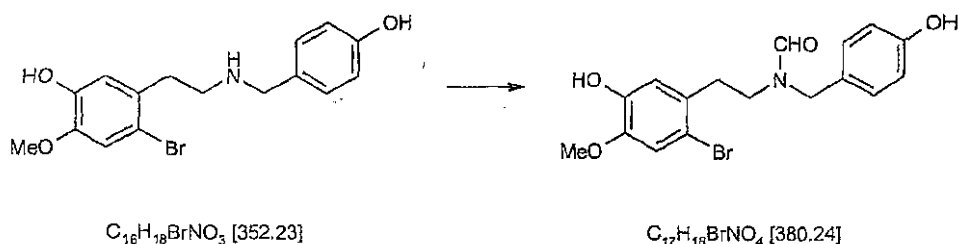


- 6.4 g (26.0 mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol und 3.2 g (26.0 mmol) p-Hydroxybenzaldehyd werden in 150 mL absolutem Ethanol 2 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend werden unter Eiskühlung 5.0 g (132.0 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und eine weitere halbe Stunde auf Rückfluß erhitzt, das überschüssige Natriumborhydrid durch Zugabe von etwa 1 mL Eisessig sowie 50 mL Wasser unter Eiskühlung zerstört und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, und mit 50 mL Chloroform gewaschen. Bei der Hydrolyse können sich eventuell größere Feststoffbrocken bilden, welche vor der Extraktion zermahlen werden müssen, da sie große Mengen Produkt einschließen können. Die Waschphase wird mit 30 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 80 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 8.9 g (97 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 69-72°C an 4-Brom-5-{N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl}-2-methoxyphenol erhalten werden.

DC: $CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 2% NH_3

- ^1H -NMR (DMSO; δ (ppm)): 2.55 - 2.78 (m, 4H, $ArCH_2CH_2NH$); 3.58 (s, 2H, $NHCH_2Ph$); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 6.60 - 6.76, 7.02 - 7.14 (2* m, 6H, 2* Ph)
- ^{13}C -NMR (DMSO; δ (ppm)): 35.2 (t, $ArCH_2$); 48.7 (t, CH_2CH_2NH); 52.2 (t, $NHCH_2Ph$); 55.9 (q, OCH_3); 111.3 (s, C-4); 114.8 (d, C-3'); 115.9 (d, C-6); 117.3 (d, C-3); 129.1 (d, C-2'); 130.7 (s, C-5); 131.4 (s, C-1'); 146.0 (s, C-2); 146.8 (s, C-1); 156.0 (s, C-4')

- Stufe 4: N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]formamid:



8.5 g (24.1 mmol) 4-Brom-5-{N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl}-2-methoxyphenol und 10

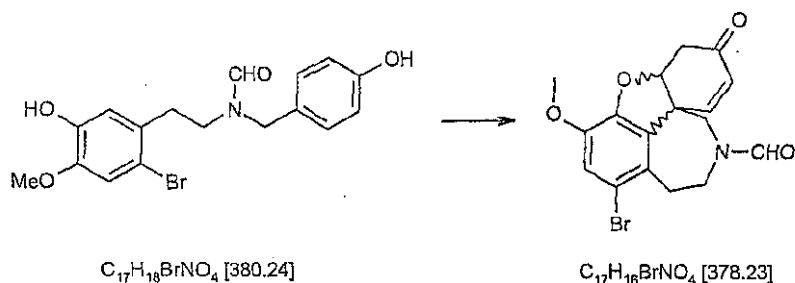
mL (123.8 mmol) Ameisensäureethylester werden mit 2.5 mL Ameisensäure, 10 mL N,N-Dimethylformamid sowie einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin in 150 mL absolutem Dioxan 24 Std. auf Rückfluß erhitzt. Gegen Ende der Reaktion klärt sich die anfangs weiße Suspension und die Mischung wird mit 50 mL Wasser versetzt. Das Dioxan wird abdestilliert, der entstandene weiße Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen, wodurch die erste Fraktion Produkt erhalten wird. Das Filtrat wird dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch anschließende Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 97:3) wird eine weitere Fraktion erhalten. Beide Fraktionen werden bei 50°C/50 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wodurch insgesamt 6.6 g (72% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 104 – 106°C an N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-formamid erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO; δ (ppm)): 2.56 – 2.78 (m, 2H, ArCH_2); 3.43 – 3.53 (m, 2H, CH_2N); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 4.14 (dd, 2H, NCH_2Ph); 6.67 – 6.80, 7.00–7.11 (2* m, 6H, Ar, Ph); 9.30, 9.48 (2* s, 1H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO; δ (ppm)): 32.6, 34.2 (2* t, ArCH_2); 41.5, 44.3 (2* t, CH_2N); 46.1, 50.4 (2* t, NCH_2Ph); 56.1 (q, OCH_3); 111.4, 111.6 (2* s, C-4); 115.1, 115.2 (2* d, C-6); 115.6, 115.7 (2* d, C-3'); 117.7, 118.0 (2* d, C-3); 126.8, 127.0 (2* s, C-5); 129.4 (d, C-2'); 130.0 (s, C-1'); 146.5, 146.6 (2* s, C-2); 147.5, 147.6 (2* s, C-1); 157.1, 157.5 (2* s, C-4'); 162.7, 163.0 (2* d, CHO)

Stufe 5: (4aa,8aa)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-10-carboxaldehyd:



Eine Mischung von 13 g (39.5 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 300 mL Chloroform und 50 mL wässrige 10 %ige Kaliumcarbonatlösung wird auf 60°C erwärmt, unter heftigem Rühren mit 3 g (7.9 mmol) N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-

formamid versetzt und anschließend weitere 10 Minuten heftig mechanisch gerührt. Danach wird der entstandene braune Feststoff über Hyflo abfiltriert, dreimal mit je 30 mL Chloroform nachgewaschen und fest abgepresst. Das Filtrat wird sodann mit etwa 150 mL Wasser gewaschen, die Waschphase mit 150 mL Chloroform rückgeschüttelt, die vereinigten

5 organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch Reinigung über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 97:3) werden 580 mg (19 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 218-220°C erhalten.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 2.58-4.27 (m, 8H, H-5/5'/9/9'/11/11'/12/12'); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 4.85 (dd, 1H, H-4a); 6.09 (dd, 1H, H-8); 6.53 (dd, 1H, H-7); 7.01 (s, 1H, H-2); 8.10, 8.30 (2* s, 1H, CHO Konf. A/B)

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 33.4, 35.3 (2*t, C-9 Konf. A/B); 37.2, 37.4 (2*t, C-5 Konf. A/B); 43.7 (t, C-11); 48.7, 49.0 (2*t, C-12 Konf. A/B); 50.9, 51.4 (2*s, C-8a Konf. A/B); 56.2 (q, OCH_3); 83.8, 84.3 (2*s, C-4a Konf. A/B); 115.3, 115.7 (2*s, C-1 Konf. A/B); 116.8, 117.0 (2*d, C-8 Konf. A/B); 127.6, 128.9 (2*s, C-12a Konf. A/B); 128.0, 128.8 (2*d, C-7 Konf. A/B); 129.8, 130.8 (2*s, C-12b Konf. A/B); 141.5, 141.7 (2*d, C-2 Konf. A/B); 143.8, 144.0 (2*s, C-3a Konf. A/B); 146.8 (s, C-3); 161.7, 162.3 (2*d, CHO); 193.0, 193.4 (2*s, C-6)

15

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$ (JOS 1526) 378.23 g/mol

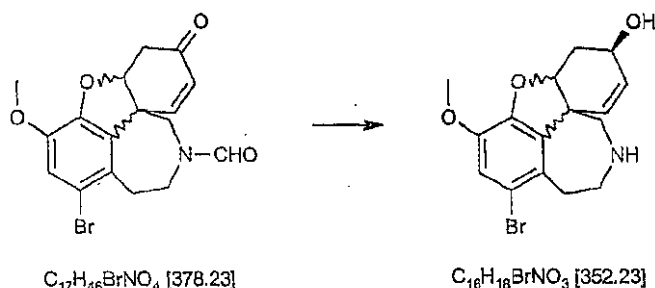
ber.: C 53.99 H 4.26 N 3.70

20

gef.: C 53.70 H 4.47 N 3.41

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

25



Zu einer Lösung von 500 mg (1.32 mmol) (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-10-carboxaldehyd in 12 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei -12°C unter Stickstoff 4 mL (4.00 mmol) 1 N L-Selectrid-Lösung

30

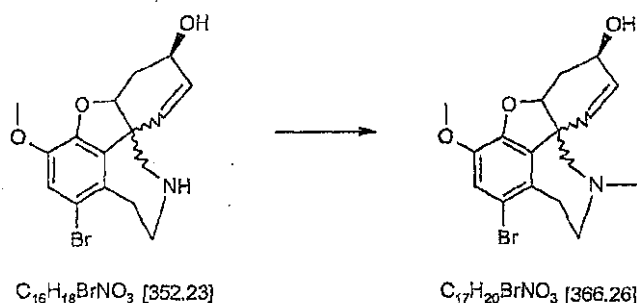
zugetroppt und das Reaktionsgemisch anschließend eine Stunde bei -10°C gerührt. Danach wird mit 3 mL Methanol hydrolysiert, die Lösung zur Trockene eingedampft, in 50 mL 2 N Salzsäure

aufgenommen und eine weitere Stunde heftig gerührt. Die wäßrige Lösung wird mit 50 mL Essigsäureethylester gewaschen, die Waschphase mit 20 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 380 mg (82 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 132 - 136°C an (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.87 (ddd, 1H, H-5); 2.62 (ddd, 1H, H-5'); 2.68 (ddd, 1H, H-11); 2.78 (d, 1H, H-9, ²J_{9,9'}=12.6 Hz); 2.85 (ddd, 1H, H-11'); 2.98 (d, 1H, H-9', ²J_{9,9'}=12.6 Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-12); 3.37 (ddd, 1H, H-12'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.08 (ddd, 1H, H-6); 4.50 (dd, 1H, H-4a); 6.08 (dd, 1H, H-8, ³J_{7,8}=10.2 Hz); 6.15 (d, 1H, H-7, ³J_{7,8}=10.2 Hz); 6.96 (s, 1H, H-2)
¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 30.2 (t, C-5); 36.7 (t, C-9); 49.7 (t, C-11); 51.6 (s, C-8a); 56.0 (q, OCH₃); 57.3 (t, C-12); 62.0 (d, C-6); 85.5 (d, C-4a); 114.9 (s, C-1); 115.7 (d, C-8); 127.3 (d, C-2); 127.7 (d, C-7); 130.5 (s, C-12a); 134.2 (s, C-12b); 143.5 (s, C-3a); 145.4 (s, C-3)

Stufe 7: (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-6-ol



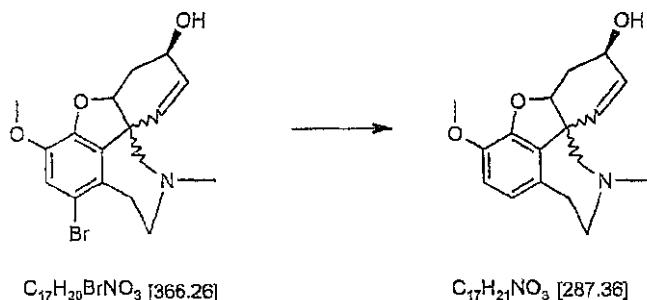
Zu einer Lösung von 370 mg (1.05 mmol) von (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol in 12 mL Acetonitril werden unter heftigem Rühren nacheinander 1 mL 35 %ige wäßrige Formaldehydlösung und portionsweise 1.65 mg (2.63 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. eine Stunde heftig gerührt. Danach wird die Lösung mit 2 N Salzsäure angesäuert, mit 15 mL Dichlormethan gewaschen und die Waschphase mit 15 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 355 mg (92 % d. Th.) gelbe

Kristalle vom Schmp. 158 - 161°C an (4 α ,8 α)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.91 - 2.04 (m, 1H, H-5); 2.27 - 2.48 (m, 2H, H-5'/11); 2.41 (s, 3H, NCH₃); 2.60 - 2.81 (m, 2H, H-9/11'); 2.92 - 3.16 (m, 2H, 9'/12); 3.34 (dd, ³J_{11/12} = 6.37 Hz, ²J_{12/12'} = 16.48 Hz, 1H, H-12'); 4.13 - 4.25 (m, 1H, H-6); 4.58 (b, 1H, H-4 α); 6.02 (dd, ³J_{7/8} = 10.17 Hz, ⁴J_{6/8} = 5.08 Hz, 1H, H-8); 6.18 (d, ³J_{7/8} = 10.17 Hz, 1H, H-7); 6.92 (s, 1H, H-2)

- 10 Stufe 8: (4 α ,8 α)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-6-ol



15.

Eine Mischung aus 340 mg (0.93 mmol) (4 α ,8 α)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol und 722 mg (6.51 mmol) Calciumchlorid in 40 mL 50 %igem Ethanol wird mit 1.4 g (22.32 mmol) frisch aktiviertem Zinkpulver¹ versetzt und 5 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Zink abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und die Restlösung eingedampft. Der Rückstand wird in 50 mL 1 N Salzsäure aufgenommen, mit 30 mL Essigsäureethylester gewaschen und die Waschphase mit 20 mL Salzsäure rückgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 230 mg (86 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 152 - 155°C an (4 α ,8 α)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: EE : EtOH = 9:1 (sichtbar durch Oxidation in der Jod-Kammer)

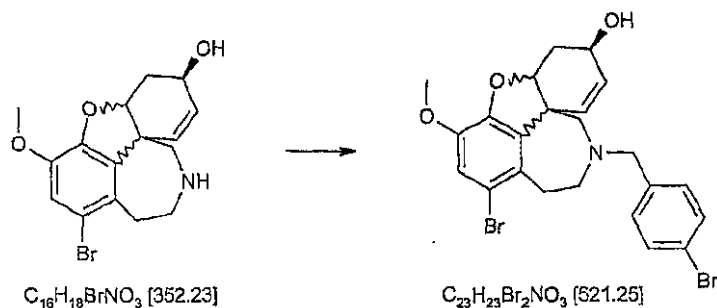
¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.90 - 2.04 (m, 1H, H-5); 2.26 - 2.46 (m, 2H, H-11/11'); 2.42 (s, 3H, NCH₃); 2.62 - 2.80 (m, 3H, H-5'/9/9'); 3.01 - 3.12 (m, 1H, H-12); 3.12 - 3.29 (m, 1H, H-12'); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 4.12 - 4.22 (m, 1H, H-6); 4.57

¹ Zinkpulver (Fa. Aldrich) mit 2 N Salzsäure versetzten, gut durchmischen, abfiltrieren und zunächst mit dest. Wasser neutral waschen, dann mit Methanol gut nachwaschen.

(b, 1H, H-4a); 6.01 (ddd, $^3J_{7/8} = 10.16$ Hz, $^4J_{6/8} = 5.18$ Hz, $^5J_{5/8} = 0.95$ Hz; 1H, H-8); 6.22 (dd, $^3J_{7/8} = 10.16$ Hz, $^4J_{5/7} = 1.09$ Hz, 1H, H-7); 6.61 (d, $^3J_{1/2} = 8.21$ Hz, 1H, H-2); 6.66 (d, $^3J_{1/2} = 8.21$ Hz, 1H, H-1)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 30.0 (t, C-5); 34.5 (t, C-9); 48.9 (s, C-8a); 49.3 (q, NCH_3); 55.6 (q, OCH_3); 59.1 (t, C-11); 62.0 (d, C-6); 66.3 (t, C-12); 85.6 (d, C-4a); 111.1 (d, C-1); 121.5 (d, C-8); 126.5 (d, C-2); 128.3 (d, C-7); 130.9 (s, C-12a); 132.7 (s, C-12b); 142.9 (s, C-3a); 145.3 (s, C-3b)

Beispiel 2:

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



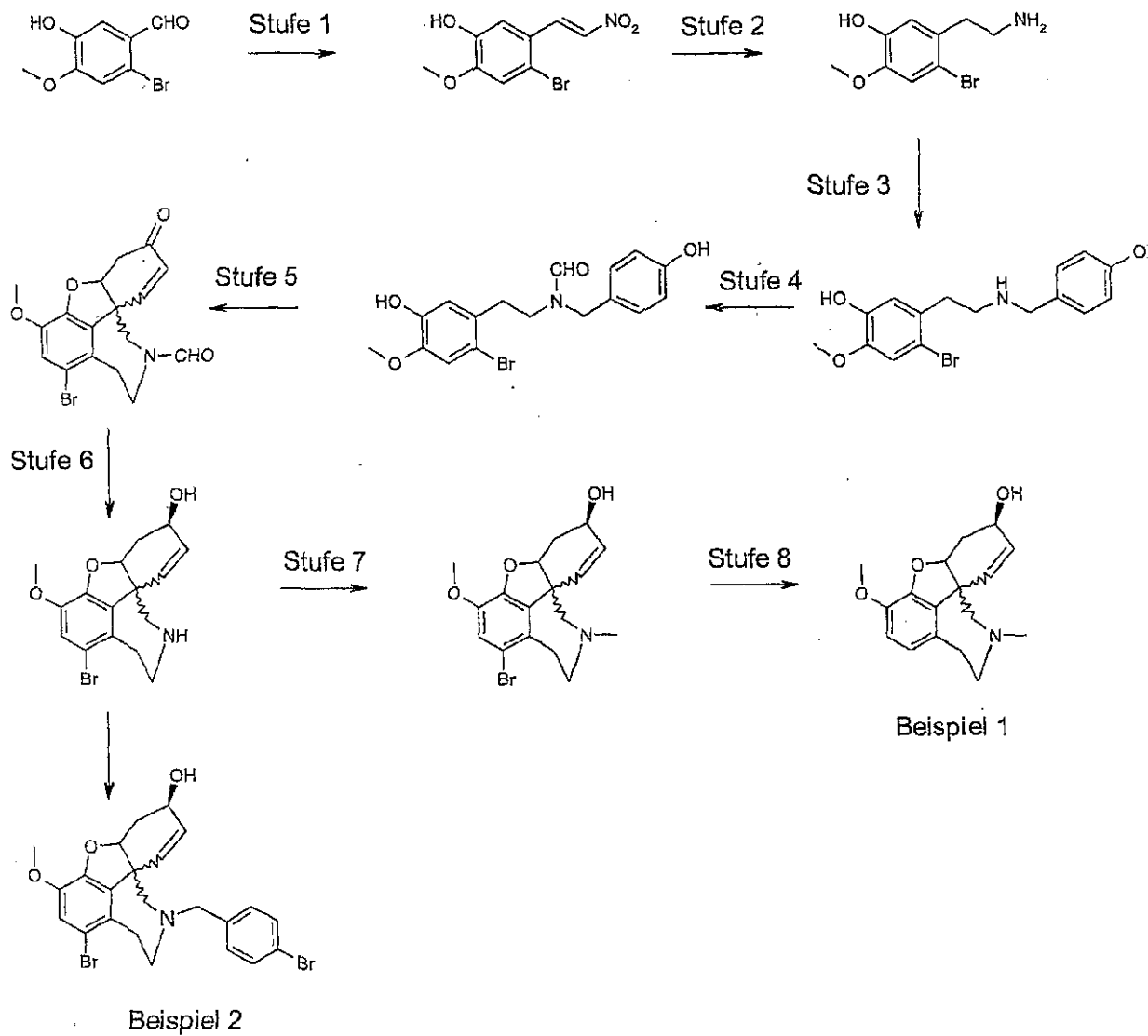
Eine Mischung von 23 mg (0.068 mmol) (4 α ,8 α)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol, 19 mg (0.136 mmol) Kaliumcarbonat und 12 mg (0.082 mmol) Natriumjodid wird in 20 ml absolutem Aceton mit 21 mg (0.082 mmol) 4-Brombenzylbromid versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 10 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 5 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über flash chromatographie (15 g Kieselgel; Laufmittel: $\text{CHCl}_3 \Rightarrow \text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$), wodurch 10 mg (29 % d. Th.) ölige Substanz an (4 α ,8 α)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-6-[(4-bromphenyl)methyl]-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.78 (ddd, 1H, H-5); 1.98 - 2.31 (m, 4H, H-5'/9/11/11'); 2.70 (ddd, 1H, H-9'); 3.57 (ddd, 1H, H-12); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 3.86 (ddd, 1H, H-12'); 4.15 (b, 1H, H-6); 4.42 (d, 1H, NCH_2); 4.65 (b, 1H, H-4a); 5.00 (d, 1H, NCH_2); 5.91 (d, 1H, H-7); 6.06 (dd, 1H, H-8); 6.92 (s, 1H, H-2); 7.28 (d,

2H, Ph-2/6); 7.43 (d, 2H, Ph-3/5)

Schema zu Beispiel 1 und 2

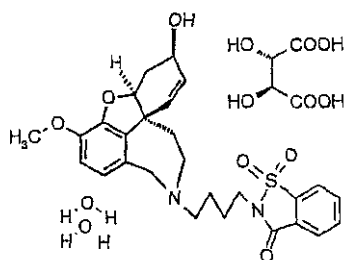


5

Beispiel 3:

2-[4-[[[4aS,6R,8aS]-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid tartrat, dihydrat (SPH-1374)

10



2-(6-Bromhexyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (2.33 g, 7.32 mmol), hergestellt gemäß Hamor, G. H.; Rubessa, F.; *Farmaco Ed. Sci.* **1970**, 25, 36-39, Norgalanthamin (2.00 g, 7.32 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (2.84 g, 22.0 mmol) in absolutem Chloroform (20 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum (2.67 g, 5.23 mmol, 71.4 %) erhalten wird.

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; R_f = 0.5

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 - 7.72 (m, 4H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 6.10 - 5.90 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 6H), 3.42 - 3.04 (m, 2H), 2.71 - 2.35 (m, 4H), 2.10 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.40 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 (s), 137.5 (s), 134.6 (d), 134.1 (d), 133.0 (s), 129.4 (s), 127.4 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.9 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.9 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 50.5 (t), 48.3 (s), 39.1 (t), 32.9 (t), 29.8 (t), 26.0 (t), 24.5 (t)

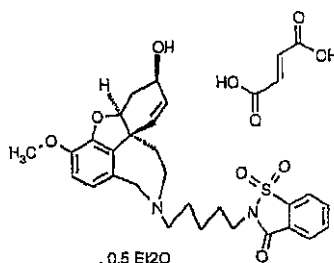
Die Base (SPH-1369, 2.50g, 4.90 mmol) und (+)-Weinsäure (0.80g, 5.33 mmol, 1.09 Äquivalent) werden in EtOH (95%, ca. 10 mL) bis zur klaren Lösung erwärmt (ca. 50°C) und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 200 mL) zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Tartrat Dihydrat in Form eines farblosen Pulvers (3.184g, 93.3% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet.

C₂₇H₃₀N₂O₆S · C₄H₄O₄ · 2 H₂O (JOS 1659) (697.7)

30	Ber.	C 56.18H 5.78	N 4.23
	Gef.a)	C 55.74H 5.81	N 4.15
	b)	C 55.76H 5.79	N 4.26

Beispiel 4:

2-[5-[[[4aS,6R,8aS]-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid (SPH-1372)



2-(5-Brompentyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (1.66 g, 5.00 mmol), Norgalanthamin (1.37 g, 5.00 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (1.94 g, 15.0 mmol) in absolutem Chloroform (15 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum (2.09 g, 3.99 mmol, 79.7 %) erhalten wird.

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; R_f = 0.5

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 - 7.70 (m, 4H), 6.63 - 6.50 (m, 2H), 6.09 - 5.85 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.82 - 3.60 (m, 5H), 3.41 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.32 (m, 3H), 2.09 - 1.70 (m, 4H), 1.58 - 1.23 (m, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.7 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 137.5 (s), 134.5 (d), 134.1 (d), 133.0 (q), 129.4 (s), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.8 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.0 (t), 48.2 (s), 39.1 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 28.1 (t), 26.6 (t), 24.3 (t), 20.3 (d)

Herstellung des Fumarats (UJ-1682)

Eine warme (ca. 50°C) Lösung der Base (1.686g, 3.21 mmol) in EtOH (95%, 10 mL) wird mit gesättigter Fumarsäurelösung (10 mL, ca. 0.5 M in 95% Ethanol) vereinigt, bei ca. 60°C bis zum Erreichen einer klaren Lösung erwärmt und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 200 mL) zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (1.394g, 67.7% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Aus der Mutterlauge wird eine zweite Fraktion gewonnen (= UJ-1682-1-2)

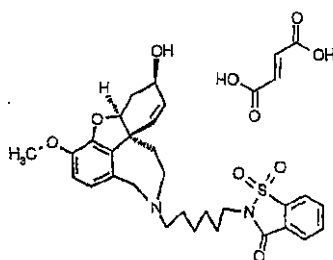
$C_{28}H_{32}N_2O_6S \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} C_4H_{10}O$ (JOS 1657) (677.8)

Ber. C 59.54 H 6.21 N 4.21

Gef. C 59.49 H 6.18 N 4.20

5 Beispiel 5:

2-[6-[[4a*S*,6*R*,8a*S*]-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*e*,*f*][2]benzazepin-11-yl]hexyl]-1,2-benzisothiazol-3(2*H*)-on, 1,1-dioxid fumarat (SPH-1373)



10

2-[6-Bromhexyl]-1,2-benzisothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid (1.50 g, 4.33 mmol), hergestellt gemäß Kim, Sung-Kyu; Cho, Su-Dong; Moon, Jung-Kyen; Yoon, Yong-Jin. J. Heterocycl. Chem. (1996), 33(3), 615-618, Norgalanthamin (1.18 g, 4.33 mmol), und N-Ethyl-diisopropylamin (1.68 g, 13.0 mmol) in absolutem Chloroform (15 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch die Base als farbloser Schaum (1.91 g, 3.52 mmol, 81.4 %) erhalten wird.

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; $R_f = 0.5$

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.08 - 7.72 (m, 4H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 6.12 - 5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 6H), 3.52 - 3.03 (m, 2H), 2.71 - 2.28 (m, 3H), 2.10 - 1.71 (m, 4H), 1.55 - 1.25 (m, 7H);

158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 (s), 137.6 (s), 134.6 (d), 134.2 (d), 133.1 (s), 129.5 (s), 127.4 (d), 127.3 (s), 126.9 (d), 125.0 (d), 121.9 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.6 (t), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3 (t), 39.3 (t), 32.9 (t), 29.9 (t), 28.2 (t), 27.1 (t), 26.7 (t), 26.6 (t)

Herstellung des Fumarats

Eine durch Erwärmen der Base (1.33g, 2.47 mmol) in Fumarsäurelösung (8 mL, gesättigte Lösung in 95% Ethanol) auf ca. 60°C erhaltene klare Lösung wird tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenütscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei

30

Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (1.170g, 72% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet.

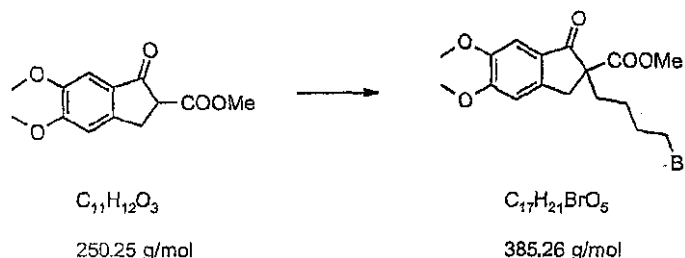
$C_{29}H_{34}N_2O_6S \cdot C_4H_4O_4$ (JOS 1658)

5 Ber. C 60.54, H 5.85, N 4.28.

Gef.: C 60.49, H 5.97, N 4.22

Beispiel 6:

10 Stufe 1: 2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.84 g, 17.6 mmol, 50 % in Weißöl, durch Digerieren mit
 15 absolutem Petrolether (3 x 50 mL) vom Weißöl befreit) in absolutem DMF wird 5,6-Dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (4.0 g, 16.0 mmol), hergestellt gemäß Fukushi, Hideto; Mabuchi, Hiroshi; Itoh, Katsumi; Terashita, Zen-ichi; Nishikawa, Kohei; Sugihara, Hirosada; Chem. Pharm. Bull. **1994**, 42(3), 541-550, bei Raumtemperatur in Substanz zugegeben und die Lösung 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach versetzt man mit 1,4-Dibrombutan (24.2 g, 112.0
 20 mmol) und rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man verteilt zwischen Wasser und Ether, extrahiert die wäßrige Phase quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x) und trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Vom nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand wird überschüssiges Dibromalkan am Hochvakuum durch Kugelrohrdestillation (100 °C/0.05 mbar) abgetrennt und der erhaltene
 25 Rückstand aus siedendem *tert*-Butylmethylether (25 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.02 g, 13.0 mmol, 81.6 %) erhalten wird.

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; $R_f = 0.15$

Schmp.: 92 – 93 °C

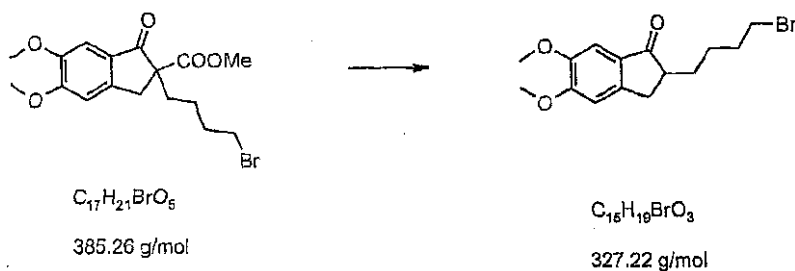
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.20-1.99 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.53-1.26 (m, 2H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 200.7 (s), 171.6 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.5 (s), 127.7 (s), 107.1 (d), 104.8 (d), 60.6 (s), 56.2 (q), 56.0 (q), 52.6 (q), 36.3 (t), 33.6 (t), 33.2 (t), 32.6 (t), 23.1 (t)

Anzahl, chemische Verschiebung und Multiplizität der gefundenen Peaks bestätigen die postulierte Struktur

5 Stufe 2:

2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on



- 10 2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxy-1-oxindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 7.79 mmol) wird in konzentrierter Salzsäure (10 mL) und Essigsäure (30 mL) 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Man versetzt mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, neutralisiert mit Natriumcarbonat und extrahiert quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (3 x), Wasser (1 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x), trocknet
- 15 (Natriumsulfat/Aktivkohle) und kristallisiert den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand aus tert.-Butylmethylether (10 mL) um. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (1.85 g, 5.65 mmol, 72.5 %)

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.2

Schmp.: 72 – 73 °C

20

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=18.0$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.65-1.35 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 207.1 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.3 (s), 107.3 (d), 104.3 (d), 56.1 (t), 56.0 (t), 47.4 (d), 33.5 (t), 32.6 (t), 32.5 (t), 30.6 (t), 25.8 (t)

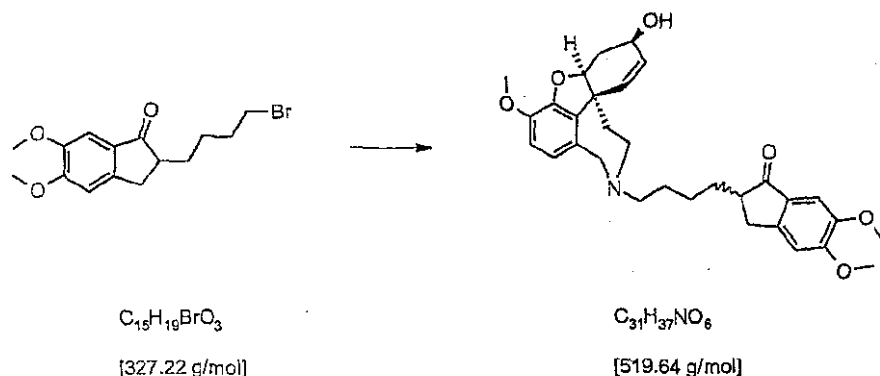
25

Stufe 3:

2-[4-[[4aS,6R,8aS]-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on

30

- 66 -



2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on (1.0 g, 3.01 mmol), Norgalanthamin (919 mg, 3.36 mmol) und Kaliumcarbonat (1.26 g, 9.09 mmol, wasserfrei, fein vermahlen) werden als in
 5 absolutem Acetonitril (10 mL) 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum erhalten wird (1.21 g, 2.32 mmol, 77.6 %)

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak : 89.5 : 10 : 0.5, $R_f = 0.65$

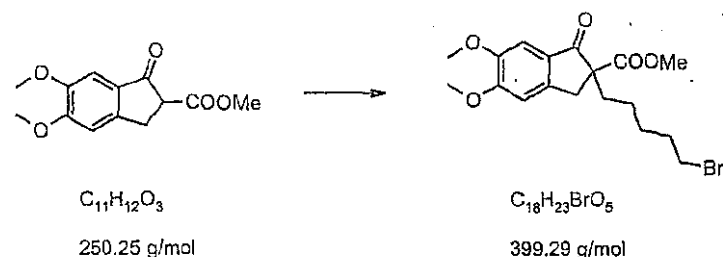
10 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67-6.52 (m, 2H), 6.12-5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.43-3.06 (m, 3H), 2.75-2.35 (m, 5H), 2.11-1.83 (m, 3H), 1.59-1.29 (m, 6H);

15 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 207.5 (s), 155.4 (s), 149.3 (s), 148.9 (s), 145.7 (s), 144.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (s), 127.5 (d), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.1 (d), 107.3 (d), 104.2 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.7 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 55.8 (q), 51.5 (t), 51.2 (t), 48.3 (t), 47.5 (d), 32.8 (t), 32.5 (t), 31.5 (t), 29.9 (t), 27.4 (t), 25.1 (t)

Beispiel 7:

Stufe 1: 2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbon-säuremethylester

20



25 Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.62 g, 13.2 mmol, 50 % in Weißöl), durch Digerieren mit absolutem Petrolether (3 x 50 mL) vom Weißöl befreit) in absolutem DMF wird 5,6-Dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 12.0 mmol) bei Raumtemperatur in Substanz

zugegeben und die Lösung 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach versetzt man mit 1,5-Dibrompentan (19.3 g, 84.0 mmol) und rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man verteilt zwischen Wasser und Ether, extrahiert die wäßrige Phase quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x) und trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Vom nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand wird überschüssiges Dibromalkan am Hochvakuum durch Kugelrohrdestillation (100 °C/0.05 mbar) abgetrennt und der erhaltene Rückstand aus siedendem *tert.*-Butylmethylether (20 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle (3.75 g, 9.4 mmol, 78.3 %) erhalten wird.

10 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.15

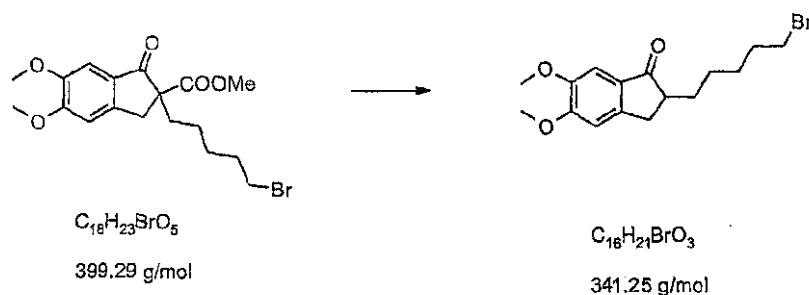
Schmp.: 108.5 – 110 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (d, J=19.1 Hz, 1H), 3.35 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J=19.1 Hz, 1H), 2.20-1.15 (m, 8H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 200.9 (s), 171.8 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.4 (s), 127.9 (s), 107.1 (d), 104.9 (d), 60.8 (s), 56.2 (q), 56.1 (q), 52.6 (q), 36.4 (t), 34.5 (t), 33.5 (t), 32.3 (t), 28.3 (t), 26.9 (d), 23.7 (t)

Stufe 2:

2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on



2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 7.51 mmol) wird in konzentrierter Salzsäure (10 mL) und Essigsäure (30 mL) 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Man versetzt mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, neutralisiert mit Natriumcarbonat und extrahiert quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (3 x), Wasser (1 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und kristallisiert den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand aus *tert.*-Butylmethylether (10 mL) um. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (1.78 g, 5.22 mmol, 69.5 %)

30 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.2

Schmp.: 67.5 – 68.5 °C

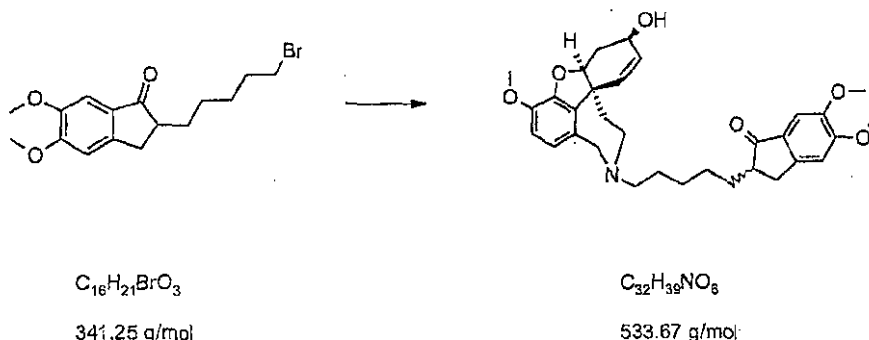
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.20 (dd, J=6.4 Hz, J=9.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.60 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.00-1.65 (m, 3H), 1.55-1.35 (m,

5H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 207.4 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.4 (s), 107.4 (d), 104.3 (d), 56.2 (q), 56.0 (q), 47.5 (d), 44.9 (t), 32.5 (t), 32.3 (t), 31.4 (t), 26.8 (t), 26.5 (t)

5 Stufe 3:

2-[5-[(4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*e*,*f*] [2]benzazepin-1-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on (SPH-1359)



10

2-(4-Bromopentyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on (1.66 g, 4.86 mmol), Norgalanthamin (1.46 g, 5.35 mmol) und Kaliumcarbonat (2.01 g, 14.6 mmol, wasserfrei, fein vermahlen) werden als in absolutem Acetonitril (10 mL) 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

15 Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulen-chromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum erhalten wird (1.84 g, 2.32 mmol, 70.9 %)

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak : 89.5 : 10 : 0.5, R_f = 0.65

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.11 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 6.10-5.88 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.40-3.01 (m, 3H), 2.72-2.25 (m, 5H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.65-1.19 (m, 8H);

25 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 207.4 (s), 155.3 (s), 149.2 (s), 148.8 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 129.4 (s), 129.3 (s), 127.4 (d), 126.9 (d), 121.8 (d), 111.0 (d), 107.2 (d), 104.2 (d), 88.5 (d), 77.2 (d), 61.9 (d), 57.6 (t), 56.0 (q), 55.9 (q), 55.7 (q), 51.4 (t), 48.2 (s), 47.5 (d), 32.9 (t), 32.4 (t), 31.5 (t), 29.8 (t), 27.2 (t), 27.1 (t)

Herstellung des Fumarats

30 Eine Lösung der Base (1.00, 1.874 mmol) in gesättigter Fumarsäurelösung (6 mL, ca. 0.5 M in 95% Ethanol) wird bei ca. 60°C bis zum Erreichen einer klaren Lösung erwärmt und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 150 mL)

zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (0.694, 57.0% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Aus der Mutterlauge wird eine zweite Fraktion gewonnen.

$C_{32}H_{39}NO_6 \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (658.7)

Ber. C 65.64 H 6.73 N 2.13

Gef. C 65.83 H 6.72 N 2.10

10

15

20

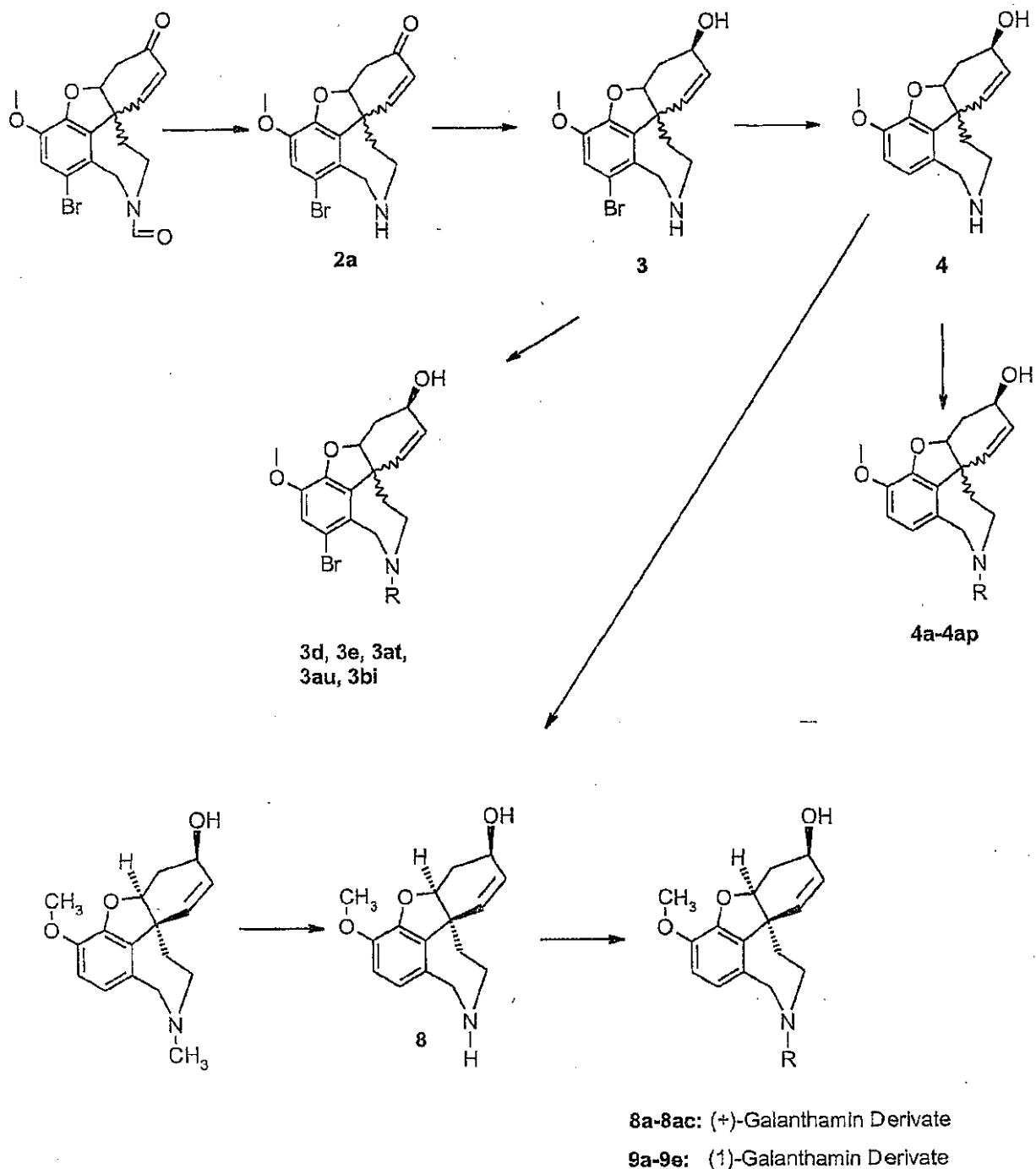
25

30

35

Formeln und Tabelle für Beispiel 8-

79



Beispiel	Nr.	SPH	BATCH LABCODE	R1
8	3bi	SPH-1218	CB 30	-C(SMe)=NCN
9	4a	SPH-1229	CB 52	-pyrimidine-(2-yl)
10	4b	SPH-1234	CB 56	-2-Cl-pyrimidine-(4-yl)
11	4c	SPH-1245	CB 59	-2-NEt2-pyrimidine-(4yl)
12	4d	SPH-1244	CB 57	-2-O(CH2)3NMe2-pyrimidine-(4-yl)
13	4e	SPH-1230	CB 53	-4,6-Cl-1,3,5-triazine-(2-yl)
14	4f	SPH-1243	CB 58	4,6-di(NEt2)-1,3,5-triazine-(2-yl)
15	4g	SPH-1228	CB 43	-4,6-OPh-1,3,5-triazine-(2yl)
16	4h	SPH-1233	CB 51	-4,6-di(O(CH2)2NH2)-1,3,5-triazine-(2-yl)
17	4i	SPH-1242	CB 55	4,6-di(O(CH2)3NMe2)-1,3,5-triazine-(2-yl)
18	4j	SPH-1246	MR 16	-CO-CH2Cl
19	4l	SPH-1214	CB 34	-CO-NHCH(Me)2
20	4m	SPH-1221	CB 45	-CO-NHC(Me)3
21	4n	SPH-1231	CB 49	-CONHEt
22	4o	SPH-1222	CB 46	-CONH-cyclohexane
23	4p	SPH-1215	CB 33	-CONHPh
24	4q	SPH-1237	CB 47	-CONH-Ph(4-Cl)
25	4r	SPH-1267	CB 73	-CO-NH-CH(Me)Ph, S-(-)
26	4s	SPH-1232	CB 50	-CONH-2-naphthaline
27	4t	SPH-1211	CB 13	-CSNHMe
28	4u	SPH-1236	CB 48	-CSNHCH2CH=CH2
29	4v	SPH-1259	HM 59	-C(COOMe)=CHCOOMe
30		SPH-1196	TK 36-2	-(CH2)3-(2-(4-F-phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane)-5-yl)
31	4x	SPH-1219	CB 36	-CH=C(CN)2
32	4y	SPH-1278	HM 60	CH=C(COOMe)2
33	4z	SPH-1264	HM 58	-CH=CHCOCH2OEt
34	4ac	SPH-1248	MR 7	-CH2-COOEt
37	4af	SPH-1116	Ja 6-2	-(CH2)2-NH2
40	4ai	SPH-1217	CB 28	-(CH2)2-COOEt
41	4aj	SPH-1277	HM 57	-(CH2)2-COOC(Me)3
42	4ak	SPH-1262	MR 14	-(CH2)2-CONHCHMe2
43	4ab	SPH-1102	TK 72/5	-CH2-CH=CH2
43	4al	SPH-1249	MR 13	-(CH2)2-CONHCHMe3
44	4am	SPH-1216	CB 35	-(CH2)2-CN
45	4an	SPH-1220	CB 41	-(CH2)3-OH
46	4aa	SPH-1103	TK 74/3	-Bn
46	4ao	SPH-1235	CB 42	-(CH2)3-NH2

47	4ap	SPH-1107	TK 94/3	-(CH ₂) ₃ -N-piperidine
48	8a	SPH-1280	CB 98	-Ph
49	8b	SPH-1282	CB 100	-thiophene-2-yl
50	8c	SPH-1327	WO 2	-(N-benzoyl)-4-piperidine
51	8e	SPH-1296	CB 147	-COOPh
52	8f	SPH-1328	CB 161	-C(=S)OPh
53	8g	SPH-1292	CB 112	-Fmoc
54	8h	SPH-1326	CB 171	-CO-(CH ₂) ₂ -CH=CH ₂
55	8i	SPH-1268	CB 78	-CONH ₂
56	8j	SPH-1287	HM 109	-CSNHMe
57	8k	SPH-1269	CB 85	-CO-NHCH(Me) ₂
58	8l	SPH-1270	CB 86	-CO-NHC(Me) ₃
59	8m	SPH-1266	CB 75	-CONH-Ph(2-CF ₃)
60	8n	SPH-1272	CB 81	-C(SMe)=NCN
61	8o	SPH-1289	HM 117	-CH ₂ -cyclopropane
63	8r	SPH-1295	BM 1	-CH ₂ -CN
64	8s	SPH-1314	DD 18	-CH ₂ -CO-(2-phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-yl)
65	8t	SPH-1311	BM 4	-(CH ₂) ₂ -NH ₂
66	8u	SPH-1117	Ro21 CB120	-(CH ₂) ₂ -N-morpholine
67	8v	SPH-1329	DD 26	-(CH ₂) ₂ -(2-phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-yl)
68	8w	SPH-1276	CB 89	-(CH ₂) ₂ -COOH
69	4ae	SPH-1096	TK 81/3	-(CH ₂) ₂ -OH
69	8x	SPH-1271	CB 87	-(CH ₂) ₂ -COOC(Me) ₃
70	8z	SPH-1315		-(CH ₂) ₃ -OH
71	8aa	SPH-1213	TK 96/3	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂
72	4k	SPH-1104	Ro 20	CO(CH ₂) ₁₄ Me
72	8ab	SPH-1286	HM 113	-(CH ₂) ₃ -N-piperidine
73	4ad	SPH-1099	TK 80-3	-CH ₂ -CN
73	8ac	SPH-1312	DD 24	-(CH ₂) ₃ -(2-(4-F-phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-yl)
74	4ag	SPH-1098	Ro 11	-(CH ₂) ₂ -N-morpholine
75	9a	SPH-1284	DD 10	-CO-NHCH(Me) ₂
76	9b	SPH-1283	DD 9	-CO-NHC(Me) ₃
77	9c	SPH-1118	Ro 22	-(CH ₂) ₂ -N-morpholine
78	9d	SPH-1330	RMA-15	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂
79	9e	SPH-1333	RMA 14	-(CH ₂) ₃ -N-piperidine

Beispiel 8:

Schritt 1

(6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-on (2a)

5

Zu einer gerührten Lösung von (6R)-5,6,9,10,11,12,1-bromo-3-methoxy-6-oxo-4aH-hexahydro-benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-11(12H)-carboxaldehyd (2) (100.0 g, 0.26 mol) in Toluol (2.6 l) Wasser (660 ml) und konzentrierter Salzsäure (400 ml) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 48 Stunden lang rückflußgekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert mit

10

Wasser (3 x 500 ml) gewaschen. Die Phasen des Hydrates wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (3 x 500 ml) extrahiert. Der Niederschlag wurde mit den vereinigten, wäßrigen Lösungen des Hydrates erhitzt und heißfiltriert. Die Lösung wurde mit 30%igem Natriumhydroxid auf pH = 12 eingestellt. Der Niederschlag wurde filtriert und getrocknet (50°C/50 mbar), um 64.5 g (70%) der Titelverbindung (2a), um einen Schmelzpunkt von 228-231°C zu erhalten. ¹H-

15

NMR(CDCl₃) δ 6.94 (dd, J₁ = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J₁ = 17.8 Hz, J₂ = 3.7 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.80 (dt, J₁ = 14.0 Hz, J₂ = 2.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 194.3 (s), 146.9 (s), 143.8 (s), 135.3 (d), 130.6 (s), 129.3 (s), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.8 (s), 87.9 (d), 56.3 (t), 55.9 (q), 51.8 (t), 49.0 (s), 37.2 (t), 33.0 (t). Anal. (C₁₆H₁₆BrNO₃·0.4 H₂O) C, H, N.

20

Schritt 2:

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

25

Zu einer Lösung von (6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-on (2a) (64.5 g, 0.184 mol) in trockenem THF (1.3 l) wurde eine L-Selektidilösung (1M, 276 ml, 0.276 mol) bei -10°C zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei -10 bis -5°C wurde das Reaktionsgemisch mit MeOH (80 ml) hydrolysiert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 2 N-Salzsäure aufgelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

30

Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf pH = 9 eingestellt und mit EtOAc (3 x 500 ml) extrahiert, die vereinigten, organischen Schichten wurden mit Brine gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄), um 55.9 g (90.6%) des Produktes zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 1H), 6.05 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.05 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145.8 (s), 144.0 (s), 134.1 (s), 131.6 (s), 127.9 (d), 126.8 (d), 115.5 (d), 113.0 (s), 88.4 (d), 61.7 (d), 56.0 (q), 52.7 (t), 49.3 (s), 46.6 (t), 29.7 (t).

35

Schritt 3:

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

5 Zu einer Lösung von (6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (3) (20.0 g, 56.8 mmol) in 50% EtOH (1000 ml) wurde aktiviertes Zink (89.0 g, 1.36 mol) und Kalziumchlorid (44.0 g, 0.40 mol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h lang rückflußgekocht und über Zelite filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand mit 2N-Salzsäure (500 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 400 ml) extrahiert. Der pH-Wert der wäßrigen Phase wurde mit konzentriertem Ammoniak auf über 8.5 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) und mit CH₂Cl₂:MeOH = 9:1 (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Brine (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt, um 12.3 g (79.0%) der Verbindung 4 zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (t, J = 15.7, 1H), 2.10-1.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 15 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9 (q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t). Anal. (C₂₀H₂₆N₂O₄)C, H, N.

Schritt 4:

Methyl (6R)-1-Bromo-N¹¹-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)carboximidothioat (3bi)

20

Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.4 mmol) in EtOH:DMF = 4:1 (20 ml) wurden 0.21 g, 1.4 mmol) N-cyanodithiocarbonimidicsäuredimethylester (0.21 g, 1.4 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage rückflußgekocht und eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOH kristallisiert, um 0.25 g (41.7%) der Verbindung 3bi zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.90 (s, 1H), 6.05 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 5.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.62 (b, 1H), 4.36 (d, J = 16.5, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.96 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.92 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 146.3 (s), 145.0 (s), 132.7 (s), 129.0 (s), 125.4 (d), 125.2 (d), 125.2 (s), 116.0 (d), 114.3 (d), 88.0 (d), 61.3 (d), 56.1 (q), 55.0 (t), 49.6 (t), 48.6 (s), 29.4 (t), 16.1 (q). Anal. (C₁₉H₂₀BrN₃O₃S.0.85 EtOH) C, H, N.

30

Beispiel 9:

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

35

Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g 1.8 mmol) in EtOH (30 ml) wurden 0.21 g, 1.8 mmol) 2-Chlorpyrimidin und Natriumhydrogenkarbonat (0.61 g, 7.2 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Tage rückflußgekocht und konzentriert. Der Rückstand wurde mit

Wasser (30 ml) verdünnt und EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen (20 ml), getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt, um 0.51 g (80.8%) von 4a zu ergeben: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d})$ δ 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.0, 1H), 4.09 (b, 1H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO-d})$ δ 159.5 (s), 156.7 (2), 145.5 (s), 142.8 (s), 131.6 (s), 128.9 (s), 126.8 (d), 126.1 (d), 120.8 (d), 109.9 (d), 108.8 (d), 86.8 (d), 61.3 (d), 54.8 (q), 50.2 (t), 47.3 (s), 47.4 (t), 34.6 (t), 29.2 (t). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.15 \text{ EtOH}$) C, H, N.

Beispiel 10:

(6R)-11-(2-Chloro-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2,-ef][2]benzazepin-6-ol (4b) wurde analog Beispiel 9 hergestellt. Reaktionszeit 40 h, Ausbeute 0.62 g (88.6%). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.05 (b, 2H), 5.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.58 (b, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.18 (b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.04 (d, J = 18 Hz, 1H), 1.87 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 160.5 (s), 158.4 (s), 157.0 (s), 145.0 (s), 144.1 (s), 132.2 (s), 128.2 (d), 127.8 (s), 126.6 (d), 126.1 (d), 111.0 (d), 107.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 53.8 (t), 48.3 (s), 46.0 (t), 34.9 (t), 29.6 (t).

Beispiel 11:

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

Zu einer Lösung von Verbindung 4b (0.5 g, 1.30 mmol) in Diethylamin (6 ml, 57.6 mmol) wurde 0.1 g (1.30 mmol) Kaliumhydroxyd hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h rückflußgekocht und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gesättigter Lösung von Kaliumkarbonat (30 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen (20 ml), getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Flashchromatographie ergab 0.21 g (38.5%) von 4c. Nachstehend sind nur die unterschiedlichen NMR-Signale beschrieben: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.97 (d, J = 16.0 Hz, 4H), 1.34 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 36.3 (t), 14.0 (q).

Beispiel 12:

(6R)-11-(2-(3-(Dimethylamino)propoxy)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-

[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4d): Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 11. Reaktionszeit 2 h, Ausbeute 0.16 g (41.0%). Es werden nur die unterschiedlichen NMR-Signale beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.34 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.00 (m, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃) 65.0 (t), 56.3 (t), 45.2 (q), 27.0 (t).

5

Beispiel 13:

(6R)-11-(4,6-Dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-

[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4e): Eine Lösung von 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazin (0.66 g, 3.7 mmol) in Aceton (16 ml) wurde auf Eiswasser (35 ml) gegossen und bei 0°C (+/-)-
10 Norgalanthamin (1.0 g, 3.7 mmol) in kleinen Teilen zugegeben. Nach Zugabe von 2N-Natriumhydroxyd (2ml) wurde das Reaktionsgemisch 40 h lang rückflußgekocht. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt, um 0.90 g (59.5%) der
15 Verbindung 4e zu ergeben: ¹H-NMR(CDCl₃) δ 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.02 (b, 2H), 5.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 16.0, 1H), 4.50 (b, 1H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.90 (m, 3H); ¹³C-NMR(CDCl₃) δ 207.0 (s) 171.2 (s), 163.7 (s), 146.2 (s), 143.9 (s), 132.3 (d), 129.5 (s), 127.6 (s), 126.7 (d), 121.5 (d), 110.8 (d), 88.0 (d), 61.7 (d), 55.7 (q), 51.8 (t), 48.2 (s), 43.4 (t), 35.9 (t), 29.7 (t).

20

Die Verbindungen 4f - 4i enthalten das grundlegende Galanthamingerüst wie 4e, unterscheiden sich aber im Stickstoffsubstituenten. Da das Proton und Kohlenstoffsignal des Galanthaminkerns sich nicht wesentlich unterscheiden, werden nachstehend die NMR-Signale des Stickstoffsubstituenten wiedergegeben.

25

Beispiel 14:

(6R)-11-(4,6-Bis-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-

[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4f): Eine Lösung von Verbindung 4e (0.30 g, 0.71 mmol) in 40 ml Aceton wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen und bei 0°C eine Lösung von
30 Diethylamin (5.7 ml, 54.7 mmol) in Aceton (10 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang rückflußgekocht und dann auf 200 ml Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde mit 3 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Flashchromatographie ergab
35 0.17 g (47.8%) der Verbindung 4f: ¹H-NMR(CDCl₃) δ 3.54 (m, 8H), 1.18 (m, 12H); ¹³C-NMR(CDCl₃) δ 41.7 (t), 13.4 (q).

Beispiel 15:

(6R)-11-(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4g): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (1.0 g, 3.74 mmol) in Dioxan (60 ml) wurden 6.5 g (18.3 mmol) 2,4,6-triphenoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h lang rückflußgekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und Flashchromatographie ergab 0.91 g (45.9%) der Verbindung 4g: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.42-7.03 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 172.1 und 162.3 (s), 138.3 und 138.1 (d), 134.6 (d), 131.3 und 130.8 (d).

Beispiel 16:

(6R)-11-(4,6-Bis-(2-aminoethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4H): Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde die Verbindung hergestellt, wobei die Reaktionszeit 3 h betrug. Man erhielt 0.15 g (67.9%) der Verbindung 4h. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.64 (m, 4H), 3.42 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 61.3 (t), 42.1 (t).

Beispiel 17:

(6R)-11-(4,6-Bis-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4i). Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde bei einer Reaktionszeit von 3 h die Verbindung 4i in einer Ausbeute von 0.16 g (59.5%) erhalten: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 4.12 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 2.29 (d, J = 4.0 Hz, 12H), 1.29 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 65.6 (t), 56.0 (t), 45.2 (q), 29.2 (t).

Beispiel 18:

2-Chloro-1-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanon (4j): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (2.0 g, 7.3 mmol) in trockenem TRF (100 ml) wurden 0.82 g Chloracetylchlorid (7.3 mmol) und 0.81 g (8.0 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang rückflußgekocht und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 2N Salzsäure (100 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 75 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde auf pH > 8.5 mit konzentriertem Ammoniak eingestellt und mit 3 x 75 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Flashchromatographie ergab 0.20 g (7.7% der Verbindung 4j): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.78 (b, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.32-4.01 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.90 (m, 3H), $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 166.0 (s), 146.2 (s), 144.9 (s), 132.3 (d), 128.3 (s), 127.3 (s), 126.0 (d), 120.2 (d), 111.2 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.8 (t), 48.1 (s), 45.5 (t), 41.4 (t), 35.4 (t), 29.6 (t).

Beispiel 19:

(6R)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (4l): Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde bei einer Reaktionszeit von 4 h 0.50 g der Verbindung 4h mit einem Schmelzpunkt von 106-108°C erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.68 (dd, J = 10.3; 8.3 Hz, 2H), 6.00 (m, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.4, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (dt, J = 12.6; 2.0 Hz 1H), 2.69 (dd, J 15.7; 3.4 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 12.3; 3.4 Hz, 1H), 1.77 m, 1H), 1.07 (dd, J = 21.8; 6.4 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.4 (s), 146.8 (s), 144.5 (s), 132.4 (s), 129.0 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 120.1 (d), 111.0 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3 (s), 45.4 (t), 42.4 (d), 36.4 (t), 29.7 (t), 23.3 (q), 23.1 (q). Anal. (C₂₀H₂₆N₂O₄), C, H, N.

Die Verbindungen 4m - 4s enthalten das GalanthaminGrundgerüst wie 4l, unterscheiden sich aber hinsichtlich des Stickstoffsubstituenten. Da die Proton- und Kohlenstoffsignale des Galanthaminkerns sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden, sind nur die Signale des Stickstoffsubstituenten nachstehend wiedergegeben.

Beispiel 20:

(6R)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4m): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h, Ausbeute 0.57 g (85%); Schmelzpunkt 204-205°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) 156.4 (s), 50.7 (s), 29.3 (q). Anal. (C₂₁H₂₈N₂O₄) C, H, N.

Beispiel 21:

(6R)-N¹¹-Ethyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4n): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h, Ausbeute 0.61 g (98%); Schmelzpunkt 137-139°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.14 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 10 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) 157.0 (s), 35.6 (t), 15.3 (q).

Beispiel 22:

(6R)-N¹¹-Cyclohexyl-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4o): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.56 g (79%); Schmelzpunkt 225-228°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 48.8 (d), 33.4 (t), 33.2 (t), 25.5 (t), 24.8 (t), 24.6 (t).

Beispiel 23:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-phenyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4p): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 4 h, Ausbeute 0.34 g (47%); Schmelzpunkt 198-199°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 6.99 (q, J = 4.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.5 (s), 138.7 (s), 128.7 (d), 122.9 (d), 119.7 (d). Anal. (C₂₃H₂₄N₂O₄·H₂O) C, H, N.

Beispiel 24:

(6R)-N¹¹-4-Chlorophenyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4q): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.16 g (21%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49-6.94 (m, 4H); ¹³C-NMR δ (CDCl₃) 154.1 (s), 139.1 (s), 123.4 (s), 122.9 (d), 119.7 (d).

Beispiel 25:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4r): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 20.0; 12 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.6 und 165.4 (s), 144.5 (s), 128.3 und 128.1 (d), 126.5 und 126.4 (d), 125.9 und 125.5 (d), 46.1 (d), 22.9 und 22.6 (q).

Beispiel 26:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4s): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 155.4 (s), 134.0 (s), 133.6 (s), 132.5 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 125.9 (d), 125.7 (d), 125.6 (d), 125.6 (d), 121.1 (d).

Beispiel 27:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4t): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h, Ausbeute 0.57 g (99%); Schmelzpunkt 219-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.2; 4.4 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.8 Hz, 1H),

4.44 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.5, 1H), 4.07 (b, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.84 (d, J = 3.4 Hz, 3H); 2.28 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 182.2 (s), 147.2 (b), 144.9 (s), 132.4 (s), 128.2 (d), 126.6 (s), 126.2 (d), 120.5 (d), 111.3 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.9 (q), 53.7 (t), 50.5 (t), 48.2 (s), 35.6 (t), 32.9 (q), 29.7 (t). Anal.

5 (C₁₈H₂₂N₂O₃S.0.05 CH₃C₆H₅) C, H, N.

Beispiel 28:

10 [(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-allyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carbothioamide (4u): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.47 g (70%); Schmelzpunkt 192-194°C; gleiches Gerüst wie 47, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden wiedergegeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.85 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.14 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). Anal. (C₂₀H₂₄N₂O₃S) C, H, N.

15

Beispiel 29:

20 [(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl-fumaraciddimethylester (4v): Verfahren nach Beispiel 11. Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.74 mmol) in 40 ml CH₂Cl₂ wurden 0.37 g (2.61 mmol) But-2-enedionsäuredimethylester zugegeben und 20 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um ein öliges Produkt zu erhalten, dessen Flashchromatographie 0.28 g (39.1 %) von 4v ergab. Schmelzpunkt 112-115°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.63 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (dd, J₁ = 15.9 Hz, J₂ = 11.5 Hz, 2H), 4.77 (b, 1H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, J = 15.9, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.92 (s, 3H), 25 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, J₁ = 15.1 Hz, J₂ = 3.1 Hz, 3H), 2.68 (dd, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.6 und 165.7 (s), 153.0 (s), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s), 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 86.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 55.0 (q), 50.2 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.8 (t). Anal. (C₂₂H₂₅NO₇) C, H, N.

30

Beispiel 30:

35 [(6R)-11-(3-(2-(4-Fluor)phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4w): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 4 d, Ausbeute 0.14 g (63.0%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H), 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 168.0 und 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 und 127.5 (d), 112.5 und 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 und 56.8 (d), 56.8 und 56.6 (t), 51.8 und 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 und 33.6 (t).

Beispiel 31:

2-[(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
 11(12H)-ylmethylene)-malononitrile (4x): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute
 5 0.41 g (64.8%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.12 (m, 1H), 6.63 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (dd, J₁ =
 15.9 Hz, J₂ = 11.5 Hz, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, J = 15.9, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, J =
 15.9 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, J₁ = 15.1 Hz, J₂ = 3.1 Hz, 3H), 2.68 (dd, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 2.2 Hz,
 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 157.2 und 156.8 (d), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s),
 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 124.2 (s), 121.8 (d), 116.8 und 116.5 (s), 115.0 und 114.7 (s), 111.2 (d),
 10 88.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.8 (t).

Beispiel 32:

2-[(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
 15 11(12H)-ylmethylene)-malonoaciddiethylester (4y): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 21
 h, Ausbeute 0.46 g (63.3%), Schmelzpunkt 145-146°C, gleiches Gerüst wie Verbindung 4v, nur die
 unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.83 (s, 1H), 3.43 (m, 6H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). Anal. (C₂₂H₂₅NO₇·0.25 C₆H₁₄O) C, H, N.

Beispiel 33:

3-[(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
 11(12H)-yl-acrylacidethylester (4z): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 20 h, Ausbeute 0.30
 g (46.2%), Schmelzpunkt 121-122°C, gleiches Gerüst wie Verbindung 4v, nur die
 25 unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (dd, J₁ = 16.0 Hz, J₂ =
 2.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 1.28 8m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 169.3 und 167.8
 (s), 161.1 (d), 97.5 (d), 59.0 (t), 14.5 und 14.3 (q).

Verfahren E: Eine Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.83 mmol), 0.51 g (3.66 mmol)
 Kaliumkarbonat, (2.20 mmol) Natriumjodid und Alkylhalogenid (2.20 mmol) in Aceton (20 ml)
 30 wurden 12 h rückflußgekocht und eingeeengt. Der Rückstand wurde in 30 ml 2N Salzsäure
 aufgelöst und mit 1 x 20 ml AcOEt extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit konzentriertem
 Ammoniak auf pH > 8.5 eingestellt und mit AcOEt (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten,
 organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) eingeeengt
 und durch MPLC gereinigt.

35

Die Verbindungen 4ab - 4ah und 4an - 4aq enthalten das grundlegende Galanthamingerüst
 wie 4aa, unterscheiden sich aber hinsichtlich des Stickstoffsubstituenten. Da die Proton- und
 Kohlenstoffsignale des Galanthaminkerns sich voneinander nicht wesentlich unterscheiden,

werden nur die NMR-Signale des Stickstoffsubstituenten nachstehend wiedergegeben.

Beispiel 34:

- 5 Ethyl-2-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetat (4ac): Nach dem Verfahren E unter Verwendung von Ethylchloracetat und einer Reaktionszeit von 1 h wurden 0.48 g der Verbindung (73%) erhalten; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.10 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 170.7 (s), 60.4 (t), 58.0 (t), 14.1 (q).

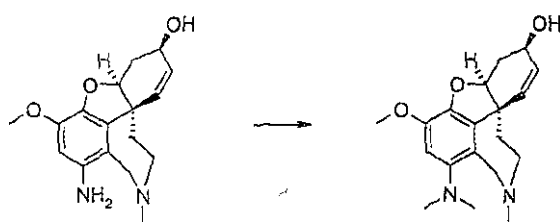
10 Beispiel 35:

Vorschrift:

SUBSTITUTION IN POSITION 1

Direkte Einführung neuer Substituenten

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



320 mg (1.06 mmol)	1-Aminogalanthamin (4)
0.50 ml	Ameisensäure in 2 ml Wasser
0.25 ml	Formaldehyd (37%)

- Unter Magnetrührung wurden alle Reaktanden, gelöst in 10 ml Wasser, zusammen auf 70°C erwärmt. Nach 4.5 h wurde mit konz. aq. Ammoniak basisch gemacht, wobei ein weißer Niederschlag in gelber Lösung ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

- Das resultierende Substanzgemisch wurde auf einer Kieselgelsäule ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 1:1$) aufgetrennt und anschließend im Hochvakuum mittels Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 0.17 g (0.52 mmol = 49% d. Th.) hellgelbes Öl

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ [330.43]

DC: $R_f = 0.49$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 1:1$)

B.p.: 180°C / 0.01 Torr

α_D^{20} [c=0.1, CHCl₃] = -156.36 °

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.016, ¹³C: MHEM1F.002, DEPT: MHEM2F.002

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.57 (s, 1 H), 6.08 (dd, J = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.45 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.55 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.12 (td, J = 13.1, 1.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, J = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.72-2.53 (m, 1 H), 2.58 (s, 6 H), 2.44 (s, 3 H), 2.12-1.98 (m, 2 H), 1.62 (ddd, J = 13.6, 3.8, 2.1 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 147.1 (s), 143.2 (s), 142.0 (s), 133.7 (s), 127.3 (d), 127.2 (d), 124.2 (s), 103.9 (d), 88.3 (d), 62.0 (d), 55.9 (q), 54.4 (t),
10 54.1 (t), 48.4 (s), 45.7 (q), 44.2 (q), 34.8 (t), 29.8 (t)

Beispiel 37:

(4aS,6R,8aS)-11-(3-Aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
15 ef][2]benzazepin-6-ol (4af), Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4ad, Reaktionszeit 1 h; Ausbeute 0.31 g (59.2 %); Schmelzpunkt 47-51°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.69 (m, 2H), 1.92 (b, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 51.9 (s), 38.0 (t).

Beispiel 40:

20 Ethyl-3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoat (4ai): Verfahren B, Reaktionszeit 4 h; Ausbeute 0.64 g (47.5%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.15 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.4 (s), 60.3 (t), 57.3 (t), 32.9 (t), 14.1 (q).

25

Beispiel 41:

t-Butyl-3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoat (4aj): Verfahren B, Reaktionszeit 5 h; Ausbeute 0.83 g
30 (60.0%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.0 (s), 80.5 (s), 57.7 (t), 34.2 (t), 28.0 (q). Anal. (C₂₄H₃₃NO₅) C, H, N.

Beispiel 42:

35 3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N¹¹-isopropylpropanamid (4ak): Verfahren B, Reaktionszeit 18 h; Ausbeute 0.55 g (78.7%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.81 (m, 1H), 2.79 (t, J = 6Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 12.0 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171.4 (s), 56.9 (t), 40.7 (d), 33.2 (t), 22.7 (q).

Beispiel 43:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
5 11(12H)-yl)-N1--t-butylpropanamid (4a1): Verfahren B, Reaktionszeit 24 h; Ausbeute 0.37 g
(51.2%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.76 (t, 6.0 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171.4
(s), 51.4 (t), 50.3 (s), 33.5 (t), 28.7 (q).

Beispiel 44:

10

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
11(12H)-yl)propanitril (4am): Verfahren B, Reaktionszeit 4 h; Ausbeute 0.53 g (90.6%); ¹H-NMR
(CDCl₃) δ 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 118.7 (s), 51.6 (t), 46.6
(t), 16.7 (t).

15

Beispiel 45:

(6R)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-6-ol (4an): Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4ai, Reaktionszeit 7 h;
20 Ausbeute 0.21 g (47.7%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.77 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); ¹³C-NMR
(CDCl₃) δ 63.9 (t), 57.3 (t), 29.8 (t).

Beispiel 46:

25 (6R)-11-(3-Aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-6-ol (4ao): Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4am, Reaktionszeit 1 h;
Ausbeute 78 mg (52.8%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.22 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); ¹³C-NMR
(CDCl₃) δ 51.3 (t), 37.8 (t), 29.3 (t).

Beispiel 47:

(6R)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-6-ol (4ap): Verfahren E, Reaktionszeit 3 d; Ausbeute 0.36 g (53.2%); ¹H-NMR
(CDCl₃) δ 2.68 (m, 8H), 1.77 (m, 6H), 1.50 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 57.4 (t), 44.1 (t), 49.2 (t), 24.7
35 (t), 23.4 (t), 23.3 (t).

Beispiel 48:

Stufe 1:

(4a,S,6R8aS)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-ol, (-)-Norgalanthamin (8).

5 Methode 1:

Zu einer Lösung von 10.92 g (40.0 mmol) rac. Norgalanthamin (4) in 40 ml Methanol wird eine Lösung von 7.72 g (20.0 mmol) (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 15 ml Methanol getropft und anschließend mit 1 ml Methanol nachgewaschen. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt (ohne Impfkristall kann die Kristallbildung mehrere Wochen dauern) und zwei Tage bei 4°C stehen gelassen. Dann
10 wird mit einem Glasstab gut durchgerieben und weitere zwei bis fünf Tage bei 4°C stehen gelassen, wobei immer wieder mit einem Glasstab gut durchgerieben wird. Anschließend wird das ausgefallene Salz abgesaugt, dreimal mit eiskaltem Methanol nachgewaschen und in 100 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit konzentriertem wässrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen
15 Phasen werden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft, wodurch 2.9 g (37,5 % d. Th) farblose Kristalle an (-) Norgalanthamin (8) erhalten werden.

Methode 2:

20

Zu einer Lösung von Glanthamin (1) (20.0g, 70 mmol) in CH₂Cl₂ (350 ml) wurden m-CPBA (Peroxidgehalt 76%, 15.6 g 70 mmol) hinzugefügt und die klare Lösung 40 min bei Raumtemperatur gerührt. In diesem Stadium war die Umwandlung in das N-Oxid quantitativ, wie durch HPLC festgestellt wurde. Dann wurde eine Lösung von FeSO₄·7H₂O (9.7 g 35 mmol) in
25 MeOH (100 ml) zugefügt. Die Mischung wurde 20 min gerührt, mit 2N Salzsäure (200 ml) versetzt, die flüchtigen Anteile (CH₂Cl₂ und MeOH) bei vermindertem Druck abgedampft und dann mit Ether (3 x 100 ml) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf pH > 8.5 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) extrahiert und mit CH₂Cl₂:MeOH = 9:1 (3 x 100 ml). Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄
30 getrocknet und eingeengt, um ein kristallines Produkt zu ergeben (18.2 g, 96%), das aus einer 92:8-Mischung aus Norgalanthamin und Galanthamin bestand. MPLC (CHCl₃:MeOH:Et₃N = 98:1.25:0.5), 16.1 g (84.7%) Norgalanthamin (8): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (d, J = 15.7, 1H), 2.10-1.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d),
35 120.8 (d), 111.1 (d), 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9 (q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t).

Stufe 2:

(4a,5,6R,8aS)-3-Methoxy-11-Phenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a:3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8a). Zu einer Lösung 1.0 g der Verbindung 8 (-)-Norgalanthamin in 50 ml CH₂Cl₂ wurden 0.28 g Phenylborsäure (7.2 mmol), 0.6 ml Pyridin (7.2 mmol), 0.67 g Kupferacetat (3.6 mmol) und ein Molekularsieb (1.0 g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Tage lang gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 3 x 10 ml CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde 3 x mit 50 ml verdünnter Ammoniaklösung extrahiert. Die vereinigten, wässrigen Phasen wurden mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. MPLC ergab 0.33 g (26.4%) der Verbindung 8a. Schmelzpunkt 178-180°C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.18 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.67 (dd, J₁ = 33.8 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 2H), 6.05 (b, 2H), 4.66 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.19 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.62 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 158.2 (s), 145.9 (s), 144.5 (s), 133.0 (s), 129.4 (s), 128.9 (d), 128.1 (d), 126.9 (d), 126.1 (d), 121.1 (d), 116.0 (d), 111.4 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 57.0 (t), 55.9 (q), 50.6 (t), 48.2 (s), 32.8 (t), 29.9 (t). Anal. (C₂₂H₂₃NO₃·0.75 H₂O) C, H, N.

Beispiel 49:

(4a,5,6R,8aS)-3-Methoxy-11-thiophenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a:3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8b). Die Verbindung wurde wie in Verbindung 8a hergestellt, die Reaktionszeit betrug 3 Tage, Ausbeute 0.14 g (28.0%). Nur die von 8a unterschiedlichen NMR-Signale sind beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) 7.23 (m, 1H), 6.92 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145.7 (s), 127.6 (d), 126.2 (d), 125.0 (d). Anal. (C₂₀H₂₁NO₃S) C, H, N.

Beispiel 50:

(4a,5,6R,8aS)-11-Benzoyl-piperidin-4-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a:3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8c). 1-Benzoyl-piperidin-4-on (0.34 g, 1.7 mmol), 0.47 g Titanisopropylat (1.7 mmol) und 3.6 g (1.3 mmol) der Verbindung 8 wurden 30 min bei 110°C geschmolzen. Nach dem Abkühlen bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Natriumcyanoborhydrid (65 mg, 0.9 mmol) in trockenem EtOH (10 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wurde der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml EtOAc verdünnt und erneut filtriert. Die klare Lösung wurde eingeeengt. MPLC ergab 0.24 g (38.8%) der Verbindung 8c. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.52-7.31 (m, 5H), 6.65 (b, 2H), 6.08 (m, 2H), 4.64 (b, 1H), 4.22-3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.01-2.62 (m, 5H), 2.10-1.82 (m, 5H), 1.67-1.42 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) 170.1 (s), 145.8 (s), 144.0 (s), 136.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 126.7 (d), 121.6 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 55.8 (q), 55.6 (t), 48.3 (t), 30.8 (t), 29.8 (t).

Beispiel 51:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
5 ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxylicacidphenylester (8e): Zu einer Lösung von 0.50 g der
Verbindung 8 (1.74 mmol) in 50 ml CHCl₃ wurden 2.5 g Natriumhydrogenkarbonat (29.8 mmol)
und 1.84 ml Phenylchlorformiat (14.6 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde kräftig gerührt
und 2 Stunden rückflußgekocht und dann mit Wasser (30 ml) verdünnt. Die Phasen wurden
getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 2 x 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten,
10 organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
unter vermindertem Druck eingeeengt, um das rohe Produkt zu ergeben. MPLC(CH₂Cl₂:MeOH =
99:1) ergab 0.58 g (84.2%) der Verbindung 8e: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.04 (m, 5H), 6.82 (dd, J₁ =
24.0 Hz, J₂ = 6.0 Hz, 2H), 6.04 (b, 2H), 4.91 (b, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20 (b, 1H), 3.83 (s, 3H),
3.42 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.43-1.90 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 151.3 (s), 146.6 (s), 145.7 (s), 130.5
15 (s), 130.1 (s), 129.4 (d), 129.3 (d), 125.9 (d), 125.3 (d), 125.0 (d), 121.6 (d), 111.9 (d), 88.3 (d), 62.8
(d), 57.7 (t), 55.9 (q), 53.4 (t), 49.3 (s), 43.3 (t), 32.7 (t).

Beispiel 52:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
20 ef][2]benzazepin-11(12H)-carbothionacid-O-phenylester (8f): Zu einer Lösung von 0.50 g der
Verbindung 8 (1.74 mmol) in 25 ml CHCl₃ wurden 0.24 ml Chlorothionformiat (1.74 mmol)
zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Stickstoff 1 Stunde lang gerührt. Das Lösungsmittel
wurde abgetrennt, um ein farbloses Öl zu ergeben, das flashchromatographiert wurde, um 0.50
25 g (71.2%) der Verbindung 8a zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.48-7.12 (m, 3H), 7.02 (d, J = 6.0 Hz,
2H), 6.83 (m, 2H), 6.04 (b, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.71 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41
(m, 2H), 2.51-2.09 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 187.5 und 187.4 (s), 153.8 und 153.7 (s), 146.7 und
146.6 (s), 145.8 und 145.7 (s), 131.3 und 130.6 (s), 130.2 und 129.5 (s), 129.2 und 129.1 (d), 126.0
und 125.9 (d), 125.0 und 124.9 (d), 122.7 und 122.6 (d), 121.6 und 120.4 (d), 115.3 (d), 112.0 (d),
30 84.4 und 84.2 (d), 63.1 und 62.9 (d), 55.9 (q), 51.5 (t), 49.5 und 49.3 (s), 47.8 (t), 36.9 (t), 33.1 (t).

Beispiel 53:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
35 ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxylicacid-9-H-fluor-9-ylmethylester (8g): Zu einer Lösung von 0.5 g
der Verbindung 8 (1.8 mmol) und 2.5 ml Triethylamin (1.8 mmol) in 20 ml CH₂Cl₂ wurden 0.5 g 9-
fluorenylmethyloxycarbonylchlorid (20 mmol) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur
gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand mit 80 ml 2 N Salzsäure

verdünnt und mit 5 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um 0.88 g (99.2%) der Verbindung 8g zu ergeben. Schmelzpunkt 76-79°C; $\alpha_D = -33.0^\circ$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.72 (dd, J = 13.5; 5.0 Hz, 1H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 13.5; 5.0 Hz, 1H), 3.20-3.45 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.35 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 5.78-6.05 (m, 2H), 6.22-6.82 (m, 2H), 7.19-7.82 (m, 8H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 155.1 (s), 144.4 (s), 144.0 (s), 141.4 (s), 134.0 (s), 129.1 (s), 128.1 (s), 128.0 (d), 127.6 (d), 126.4 (d), 124.9 (d), 124.7 (d), 121.0 (d), 119.9 (d), 111.1 (d), 88.3 (d), 66.9 (t), 61.9 (d), 56.0 (q), 51.5 (t), 48.3 (s), 47.3 (d), 45.9 (t), 36.4 (t), 29.7 (t).

10 Beispiel 54:

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)pent-4-en-1-on (8h): Zu einer Lösung von 1.0 g der Verbindung 8 (3.7 mmol) und 0.51 ml (3.7 mmol) Triethylamin in 40 ml CH₂Cl₂/MeOH = 5:2 wurden bei 0°C 0.97 ml (5.1 mmol) Pent-4-enoikanhydrid zugegeben und 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml CH₂Cl₂ verdünnt, mit 2 x 20 ml gesättigter, Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit 2 x 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um 1.24 g (95.3%) der Verbindung 8h zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.66 (b, 2H), 5.98 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (t, J = 17.7 Hz, 1H), 2.76-2.15 (m, 5H), 1.92 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171.7 (s), 146.8 (s), 144.6 (s), 137.3 (d), 132.4 (s), 128.1 (s), 128.0 (d), 126.3 (d), 120.3 (d), 114.9 (d), 111.0 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.7 (t), 48.2 (s), 44.6 (t), 35.7 (t), 33.2 (t), 29.7 (t), 28.8 (t).

25

Beispiel 55:

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8i): Zu einer Suspension von 0.5 g der Verbindung 8 (1.8 mmol) in 25 ml Wasser wurde der pH-Wert mit 2N Salzsäure auf pH = 3 eingestellt und 0.23 g (3.6 mmol) Natriumcyanid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 25 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann der pH-Wert mit konzentriertem Ammoniak auf über 8.5 eingestellt und schließlich mit 3 x 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit Kochsalzlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. MPLC (CHCl₃:MeOH(NH₃) = 95:5) ergab 0.38 g (66%) der Verbindung 8i: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.67 (dd, J = 12.8; 8.1 Hz, 2H), 6.00 (dd, J = 15.1; 10.4 Hz, 2H), 4.68 (b, 1H), 4.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.41 (b, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 158.1 (s), 146.8 (s), 144.5 (s), 132.3 (s),

35

128.6 (s), 128.0 (d), 126.2 (d), 120.3 (d), 111.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 51.9 (t), 48.3 (s), 45.6 (t), 36.3 (t), 29.7 (t).

Beispiel 56:

5

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbothioamid (8j): Verfahren nach Beispiel ..., Reaktionszeit 4 Stunden, Ausbeute 1.02 g (88%); Schmelzpunkt 229-230°C; ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4t. Anal. C₁₈H₂₂N₂O₃S.0.2 CH₃C₆H₅) C, H, N.

10

Beispiel 57:

15

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8k): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 1.86 g (71%); ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4i.

Beispiel 58:

20

(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8l): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 1.63 g (60%); Schmelzpunkt 106-108°C; ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4m.

Beispiel 59:

25

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-2-trifluoromethyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8m): Verfahren A, Reaktionszeit 5 Stunden, Ausbeute 0.60 g (59%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.02 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153.6 (s), 137.6 (s), 127.6 (d); 126.1 (d), 123.0 und 117.8 (s), 122.3 (d), 119.8 (s), 111.3 (d).

30

Beispiel 60:

35

Methyl-(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-Cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboximidothioat (8n). Die Verbindung wurde wie für die Verbindung 3bi beschrieben, hergestellt. Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 0.90 g (33,2%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.72 (m, 2H), 5.98 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.14 (b, 1H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.99 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.9 (s), 131.7 (s), 128.7 (d), 125.8 (s), 125.5 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.1 (d), 61.6 (d).

55.8 (q), 51.2 (t), 49.7 (t), 47.9 (s), 29.6 (t), 16.1 (q).

Beispiel 61:

- 5 (4a,S,6R,8aS)-11-(Cyclopropylmethyl)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8a): Verfahren nach Beispiel E, Reaktionszeit 36 Stunden, Ausbeute 0.12 g (29.0%); selbes Gerüst wie 4aa, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.53 (d, J = 12 Hz, 2H), 0.11 (d, J = 6 Hz, 2H);

- 10 ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 57.2 (t), 9.8 (d), 4.7 (t), 4.1 (t).

Beispiel 63:

- 3-[(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]ethannitril (8r): Verfahren wie in Beispiel E, Reaktionszeit 2 Stunden, Ausbeute 1.67 g (61.1%); Schmelzpunkt 169-171°C; ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4ad. Anal. (C₁₈H₂₀N₂O₃·0.67 H₂O) C, H, N.

Beispiel 64:

20

- 1-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-[(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-1-ethanon (8s): Verfahren wie in Beispiel E, Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 0.68 g (37.8%); Schmelzpunkt 85-89°C; α_D = -169.3°, gleiches Gerüst wie 4aa, nur unterschiedliche NMR-Signale werden beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H) 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 168.0 und 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 (d), 127.5 (d), 112.5 (d), 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 und 56.8 (d), 56.8 und 56.6 (t), 51.8 und 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 und 33.6 (t). Anal. (C₂₉H₃₃N₃O₄·0.33 H₂O) C, H, N.

- 30 **Beispiel 65:**

- (4a,S,6R,8aS)-11-(3-Aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8t): Verfahren nach Beispiel F, Reaktionspartnerverbindung 8r; Reaktionszeit 18 Stunden, Ausbeute 1.01 g (66.1%); Schmelzpunkt 72-75°C; α_D = -71.58°, ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4af. Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₃·0.65 EtOH·0.05 CH₂Cl₂) C, H, N.

Beispiel 66:

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8u): Verfahren nach Beispiel E, Reaktionszeit 2 Tage, Ausbeute 1.77 g (63.6%); Schmelzpunkt 101-104°C; $\alpha_{D20} = -110.9^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ag. Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.15 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

5

Beispiel 67:

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8v): Verfahren nach Beispiel F, Reaktionspartnerverbindung 8s, Reaktionszeit 30 min, Ausbeute 0.26 g (50.8%); Schmelzpunkt 72-75°C; $\alpha_{D20} = -131.6^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ah. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.35 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5 \text{ Et}_3\text{N}$) C, H, N.

10

Beispiel 68:

3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanacid (8w): Eine Lösung von 8w (0.5 g, 1.25 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (20 ml) in Trifluoraceticacid (5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und ergab ein Konzentrat von 0.37 g (64.5%) von 8w: gleiches Gerüst wie 4aa, nur unterschiedliche NMR-Signale werden beschrieben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.95 (b, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

15

20

Beispiel 69:

t-Butyl-3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-propanoat (8x): Verfahren B, Reaktionszeit 6 Stunden, Ausbeute 0.74 g (53.2%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4aj.

25

Beispiel 70:

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8z): Verfahren E, Reaktionszeit 4 Tage, Ausbeute 0.32 g (56.7%); $\alpha_D = 90.0^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4an.

30

35

Beispiel 71:

(4a,S,6R,8aS)-11-((3-Dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8aa): Verfahren E, Reaktionszeit 24 Stunden,

Ausbeute 0.45 g (51.6%); selbes Gerüst wie 4aa, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 55.6 (t), 53.4 (t), 45.0 (q); 25.3 (t).

5

Beispiel 72:

(4a,S,6R,8aS)-3-Methoxy-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ab): Verfahren E, Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 1.77 g (54.7%); Schmelzpunkt 84-92°C; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4an. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$) C, H, N.

10

Beispiel 73:

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-2-(4-Fluor)phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ac): Verfahren E, Reaktionszeit 4 Tage, Ausbeute 1.77 g (59.3%); Schmelzpunkt 84-92°C; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4aa. Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{Et}_3\text{N}$) C, H, N.

15

Beispiel 74:

(4a,R,6S,8aR)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (+) Norgalanthamin (9) wurde angefertigt und beschrieben für 8: Ausbeute 5.35 g (74.2%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 8.

20

25

Beispiel 75:

(4a,R,6S,8aR)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (9a): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden; Ausbeute 1.03 g (79%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4l.

30

Beispiel 76:

(4a,R,6S,8aR)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (9b): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden; Ausbeute 0.85 g (63%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4m.

35

Beispiel 77:

(4a,R,6S,8aR)-3-Methoxy-11-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9c): Verfahren E, Reaktionszeit 2 Tage; Ausbeute 0.12 g (53.2%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ag.

5

Beispiel 78:

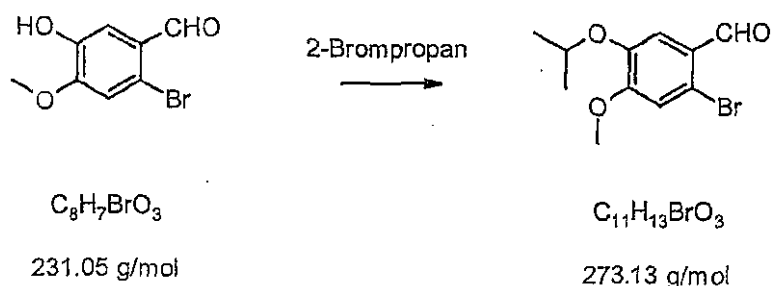
(4a,R,6S,8aR)-11-((3-Dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9d): Verfahren E, Reaktionszeit 22 Stunden; Ausbeute 0.19 g (44.6%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 8aa.

10

Verbindung 79:

(4a,R,6S,8aR)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9e): Verfahren E, Reaktionszeit 20 Stunden; Ausbeute 0.33 g (75.0%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ap.

15

Beispiel 80:20 **Schritt 1:****2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd**

25 2-Brom-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (100,0 g, 433 mmol), 2-Brompropan (160,0 g, 1,30 mol) und Kaliumcarbonat (300 g, 2,16 mol, wasserfrei, frisch gemahlen) werden in Acetonitril (1200 ml) 48 Stunden bei 60°C gerührt.

30 Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser (800 ml) und Ether (800 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (2 x 300 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 500 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 500 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand aus Methanol (500

ml) umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form blaßrosafarbener Kristalle (98,1 g, 83%).

Schmp.: 75-76°C

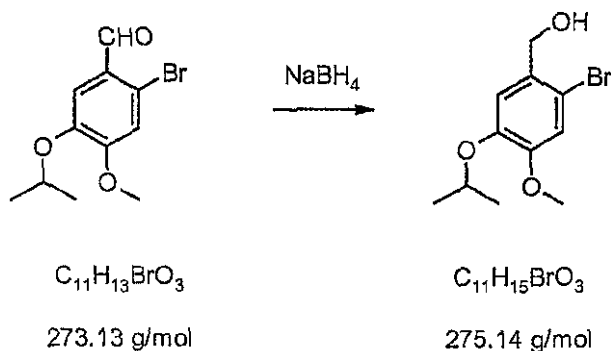
DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1, Rf = 0,75

5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.13 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.61 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 1.38 (d, J = 6.4, Hz 6 H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 190.8 (d), 155.6 (s), 147.1 (s), 126.4 (s), 120.0 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 21.8 (q)

10 Schritt 2:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolmethanol



15 Zu einer Suspension von Natriumborhydrid (1.67 g, 44.1 mmol) in wasserfreiem Ethanol (60 ml) wird bei 15°C 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd (6.0 g, 22.0 mmol) innerhalb von 15 Minuten in Substanz zugegeben und die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

20 Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (60 ml) und Ether (100 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 100 ml), Wasser (1 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Nach

25 Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.575 g, 95%).

Schmp.: 67-69°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, Rf = 0,25

30 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.50 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.05 (s, 1 H), 1.34 (d, J = 6.4, Hz 6 H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 150.1 (s), 146.5 (s), 131.8 (s), 116.1 (s), 115.9 (d), 112.6 (s), 71.7 (t), 64.3 (d),

56.0 (q), 21.8 (q)

MT-44 JOS 1693

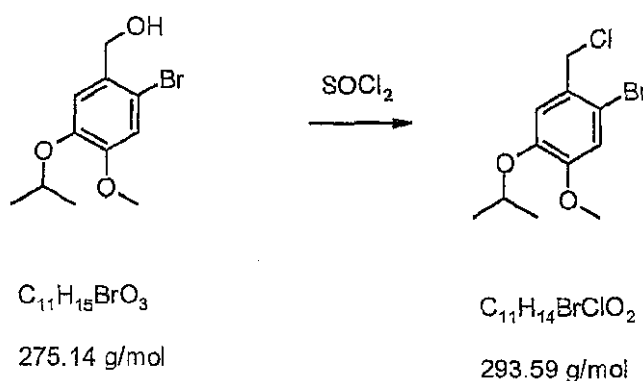
 $C_{11}H_{15}BrO_3$

5 Berechnet: C, 48.02; H, 5.50

Gefunden: C, 48.11; H, 5.29

Schritt 3:**1-Brom-2-(chloromethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)-benzol**

10



15 Zu 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolmethanol (5.63 g, 20.5 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (60 ml) wird Thionylchlorid (20 ml) in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) innerhalb von 10 Minuten zutropft und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

20 Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird zwischen Ether (100 ml) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) verteilt, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 ml), Wasser (1 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.72 g, 95%).

Schmp.: 68-70°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1, R_f = 0,9

25 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.05 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.51 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.37 (d, J = 6.4, Hz 6 H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 151.2 (s), 146.8 (s), 128.5 (s), 117.7 (s), 116.1 (d), 114.8 (s), 71.9 (t), 56.2 (d), 64.4 (q), 21.9 (q)

30 MT-45 JOS 1760

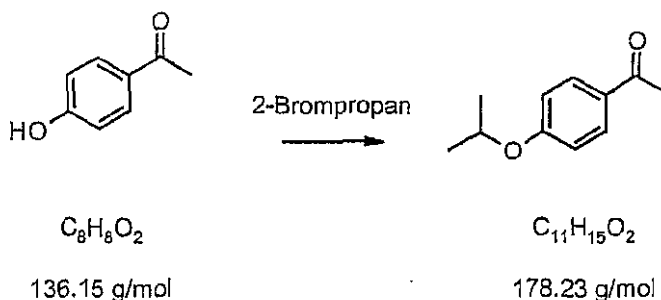
 $C_{14}H_{20}O_3$

Berechnet: C, 71.16; H, 8.53

Gefunden: C, 70.90; H, 8.28

Schritt 4:

5 1-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethanon



- 10 1-(4-Hydroxyphenyl)ethanon (12.7 g, 93.2 mmol), 2-Bromopropan (57.3 g, 466 mmol) und Kaliumcarbonat (62.2 g, 466 mmol, wasserfrei, frisch gemahlen) werden in absolutem Acetonitril (150 ml) 24 Stunden bei 60°C gerührt.

- 15 Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (2 x 80 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Auf diese Weise erhält man nach Abdestillieren des Lösungsmittels das Produkt in Form farbloser Kristalle (16.8 g, 99%).

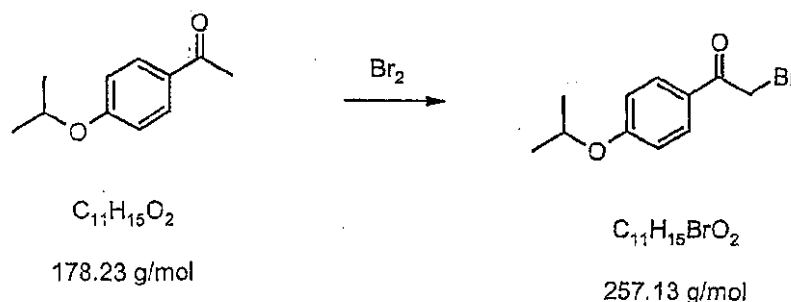
Schmp.: 36-80°C

- 20 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, R_f = 0,5
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 4.63 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7 (s), 161.9 (s), 130.5 (d), 129.8 (s), 115.0 (d), 70.0 (d), 26.2 (q), 21.8 (q)

25 Schritt 5:

2-Brom-1-[4-(1-methylethoxy)phenyl]ethanon

- 97 -

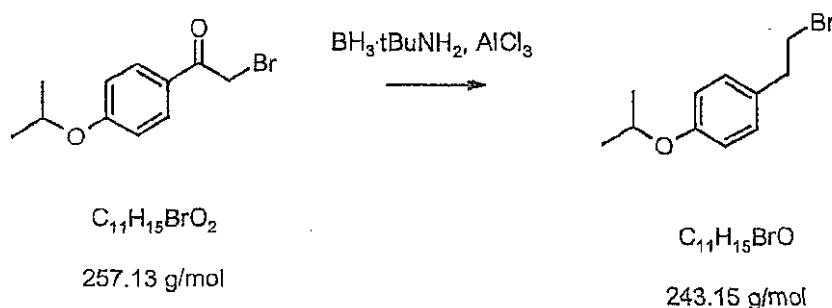


- Zu einer Lösung von 1-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethanon (10.0 g, 56.0 mmol) in absolutem Dioxan (100 ml) wird Brom (11.7 g, 73.5 mmol) in absolutem Dioxan (70 ml)/absolutem Ether (100 ml) innerhalb einer Stunde zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumsulfit (5.0 g) in Wasser (100 ml) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 100 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 150 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand unter einem Gemisch aus Petrolether (25 ml) und Cyclohexan (25 ml) bei -20°C kristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser, sich rasch dunkel verfärbender Kristalle (8.80 g, 59%).
- Schmp.: 36-37°C

- DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, Rf = 0.7
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.93 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 4.63 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6 H);
- $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 189.8 (s), 162.7 (s), 131.4 (d), 126.4 (s), 115.3 (d), 70.3 (d), 30.7 (t), 21.9 (q)

Schritt 6:

- 1-(2-Bromomethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol



- Zu einer Suspension von wasserfreiem Aluminiumchlorid (5.70 g, 43.0 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (100 ml) wird bei 5°C tert.-Butylamin-Borankomplex (7.45 g, 85.0 mmol, Pellets oder Pulver) zugegeben. Nach 15 Minuten wird 2-Brom-1-[4-(1-methylethoxy)phenyl]-ethanon (7.30 g, 28.4

mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (50 ml) innerhalb von 30 Minuten zugegeben.

Das Gemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.1 N Salzsäure (100 ml) versetzt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.1 N Salzsäure (2 x 50 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 50 ml) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen (1 x 100 ml), getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und der nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand durch Kugelrohrdestillation (0.05 mbar/80°C) gereinigt, wobei das Produkt als farbloses Öl (5.81 g, 83%) erhalten wird.

DC: Petrolether, $R_f = 0,35$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 4.53 (Septett, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 156.7 (s), 130.7 (s), 129.5 (d), 115.8 (d), 69.8 (d), 38.5 (t), 33.2 (t), 21.9 (q)

MT-35 JOS 1760

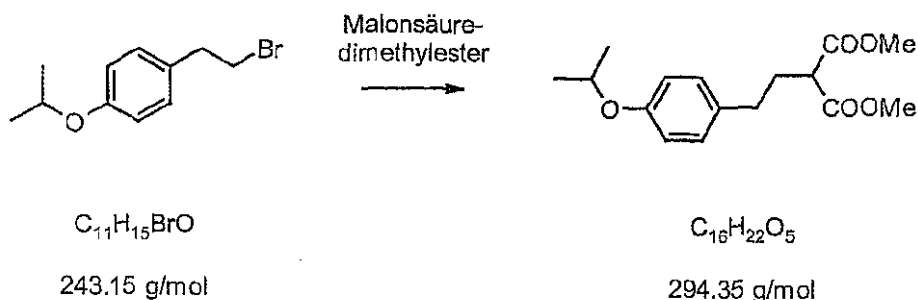
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}$

Berechnet: C, 54.34; H, 6.22

Gefunden: C, 54.34; H, 6.09

Schritt 7:

2-[2-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester



1-(2-Bromomethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (19.0 g, 78.1 mmol), Malonsäuredimethylester (40.0 g, 300 mmol) und Kaliumcarbonat (42.0 g, 300 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) in absolutem DMF (400 ml) werden 10 Stunden bei 70°C gerührt.

Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (1 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und überschüssiger Malonsäuredimethylester aus dem der nach Entfernen des Lösungsmittels am

Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand abdestilliert (160°C/15 mbar).

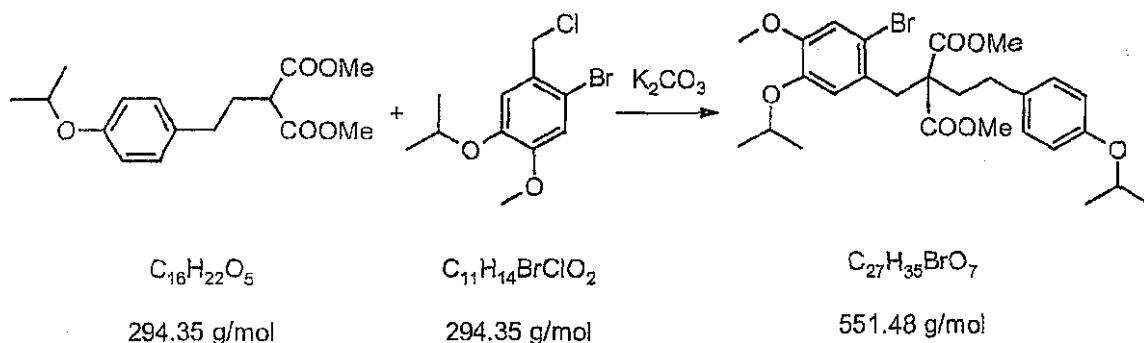
Das Rohprodukt wird mittels Kugelrohrdestillation (140°C/0,001 mbar) gereinigt, wodurch das Produkt als farbloses Öl erhalten wird (18.9 g, 82%).

- 5 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 9:1, Rf = 0,4
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.08 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4.50 (Septett, J = 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 169.8 (s), 156.3 (s), 132.3 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 52.5 (q), 50.8 (d),
 10 32.4 (t), 30.6 (t), 22.1 (q)

Schritt 8:

2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl-2-[2-[4-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]propan- disäuremethylester

15



- 2-[2[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester (18.9 g, 64.2 mmol), 1-Brom-2-(chloromethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.9 g, 64.2 mmol) und Kaliumcarbonat (45.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) in absolutem DMF (300 ml) werden 12 Stunden bei 60°C gerührt.
- 20

- Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (1 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.
- 25

Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man das Produkt als farbloses Öl (33.7 g, 95%).

- 30 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 9:1, Rf = 0,5
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.04 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H); 4.47

(Septett, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.36 (Septett, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 12 H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 171.4 (s), 156.1 (s), 149.8 (s), 146.2 (s), 133.0 (s), 129.3 (s), 129.1 (d), 118.2 (s), 116.2 (d), 116.0 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 58.7 (s), 55.9 (q), 52.3 (q), 37.4 (t), 34.5 (t), 29.9 (t), 21.95 (q),

MT-54 JOS 1698

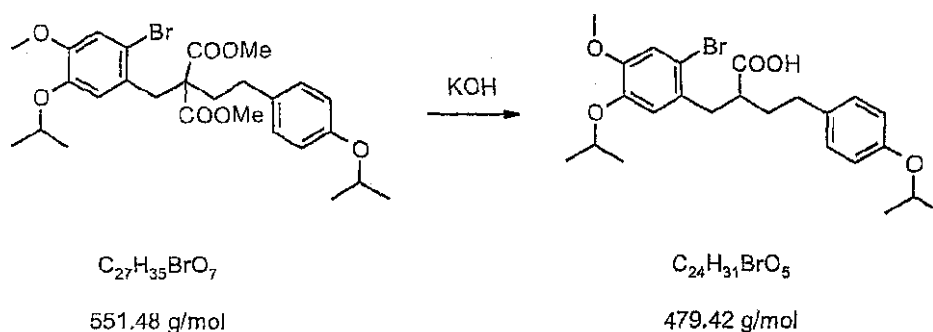
$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrO}_7$

Berechnet: C, 58.81; H, 6.40

Gefunden: C, 59.00; H, 6.26

Schritt 9:

Alpha-[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)benzolbutansäure



2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl-2-[2-[4-(1-methylethoxy)-phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester (33.7 g, 61.1 mmol) und Kaliumhydroxid (17.5 g, 312 mmol) werden in Ethanol (150 ml)/Wasser (30 ml) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit konzentrierter Salzsäure bis auf einen pH von 1 angesäuert und eine Stunde unter Rückfluß gehalten.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird im Kugelrohr 30 Minuten bei 140°C decarboxyliert und anschließend bei 150°C/0,005 mbar destilliert. Auf diese Weise wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (27.5 g, 94%) erhalten.

Schmp.: 114-116°C

DC: Chloroform : Methanol = 9:1, Rf = 0.65

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.09, (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.69 - 4.37 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 - 2.33 (m, 5H), 1.99 - 1.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 12H);

- 5 ¹³C NMR (DMSO₆): 176.0 (s), 155.6 (s), 149.3 (s), 145.8 (s), 133.1 (s), 130.3 (s), 129.1 (d), 118.1 (d), 116.0 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.6 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 44.9 (d), 33.5 (t), 31.9 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

MT-100 JOS 1592

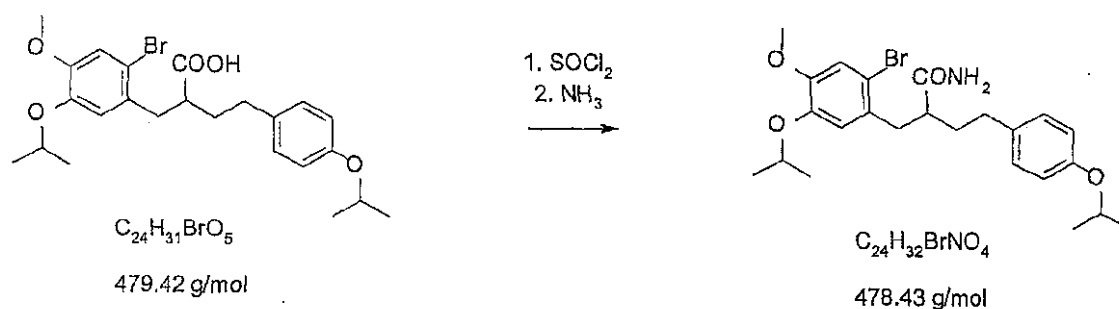
- 10 C₂₄H₃₁BrO₅

Berechnet: C, 60.13; H, 6.52

Gefunden: C, 60.38; H, 6.55

Schritt 10:

- 15 **Alpha[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)benzolbutansäureamid**



- 20 Zu Alpha[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)-benzolbutansäure (10.0 g, 20.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) wird Thionylchlorid (50 ml) bei 0°C innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.
- 25 Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in absolutem Formamid (15 ml) aufgenommen und bei 0°C mit Ammoniak in Formamid (100 ml einer bei dieser Temperatur gesättigten Lösung) versetzt. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt und auf Wasser (1500 ml) gegossen.

- 30 Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (4 x 400 ml) digeriert. Auf diese Art wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (9.21 g, 92%) erhalten.

Schmp.: 154-156°C

DC: CH_2Cl_2 : Methanol = 9 : 1, $R_f = 0.7$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.68 - 4.32 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.00 - 2.62 (m, 2H), 2.00 - 1.58 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 12H);

5 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 175.8 (s), 155.5 (s), 149.1 (s), 145.8 (s), 133.5 (s), 130.9 (s), 129.9 (d), 118.1 (d), 115.8 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.9 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 45.9 (d), 34.2 (t), 32.1 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

MT-112 JOS 1591

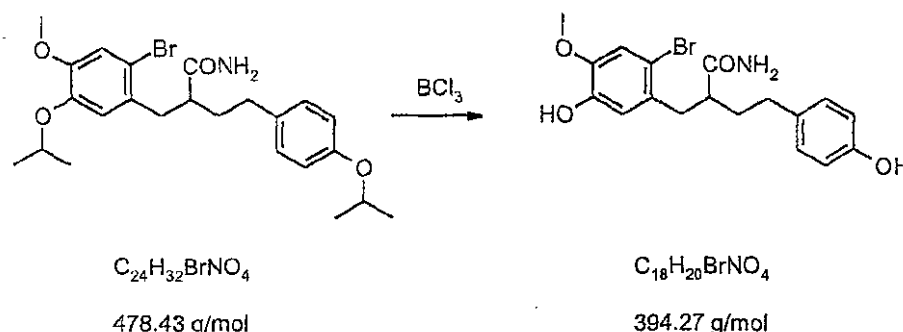
10 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BrNO}_4$

Berechnet: C, 60.25; H, 6.74; N, 2.93

Gefunden: C, 59.99; H, 6.56; N, 2.82

15 **Schrift 11:**

Herstellung von Alpha[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid



20

Zu einer Lösung von Alpha[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid (9.30 g, 19.4 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (150 ml) wird bei -78°C Bortrichlorid (40 ml, 1.6 M in CH_2Cl_2) zuge tropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

25 Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt.

Man versetzt mit Wasser (300 ml) und destilliert das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, wobei das Rohprodukt kristallin ausfällt, das abfiltriert und mit Wasser (6 x 200 ml) und Diisopropylether (2 x 40 ml) digeriert wird. Dabei erhält man das Produkt in Form farbloser

30 Kristalle (6.76 g, 88%).

Schmp.: $177 - 179^\circ\text{C}$

DC: CH_2Cl_2 : Methanol = 9 : 1, $R_f = 0.4$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.18 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.92 - 2.38 (m, 4H);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 175.6 (s), 155.5 (s), 147.0 (s), 145.8 (s), 131.3 (s), 129.9 (s), 129.8 (d), 117.9 (s),

5 115.8 (d), 115.0 (d), 11.9 (d), 56.0 (q), 48.1 (d), 37.6 (t), 37.0 (t)

MT-114 JOS 1692

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrO}_4$

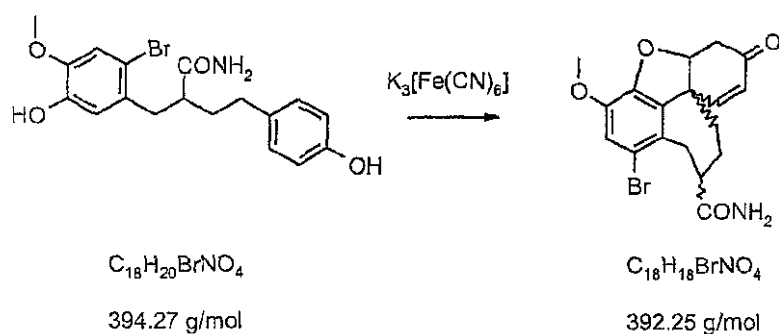
Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

10 Gefunden: C, 54.55; H, 4.90; N, 3.28

Schritt 12:

1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid

15



α -[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzylbutansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) wird in Chloroform (300 mL) suspendiert und mit einer Lösung von

20 Kaliumhexacyanoferrat(III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 mL, zehnprozentig) versetzt.

Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 Minuten heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Kieselgel), filtriert und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (0.36 g, 12 %).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, $R_f = 0.4$ und 0.5

30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.00 (s, 1H); 6.86 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 5.02 (bs, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 1H),

2.77 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2.62 – 1.70 (m, 5H)

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 202.5 (s), 184.9 und 179.1 (s), 146.5 und 146.1 (d), 145.0 und 145.9 (s), 143.3 und 142.0 (s), 132.0 und 131.8 (s), 128.9 und 128.0 (s), 126.7 und 126.2 (d), 116.3 und 115.0 (s), 114.4 (d), 87.4 und 87.3 (d), 56.0 (q), 49.5 und 49.3 (s), 45.3 (d), 37.3 und 37.0 (t), 35.4 (t), 34.4 (t),

5 30.4 (t)

Tieferlaufendes Diastereomeres

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.70 – 6.85 (m, 2H), 6.07 – 5.91 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2.30 – 1.60 (m, 9H);

10 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.4 (s), 143.9 (s), 133.7 (s), 128.5 (s), 128.1 (d), 127.5 (d), 123.3 (d), 111.7 (d), 88.9 (d), 62.4 (d), 56.3 (q), 52.8 (d), 48.3 (s), 45.1 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t)

MT-115 JOS 1585

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$

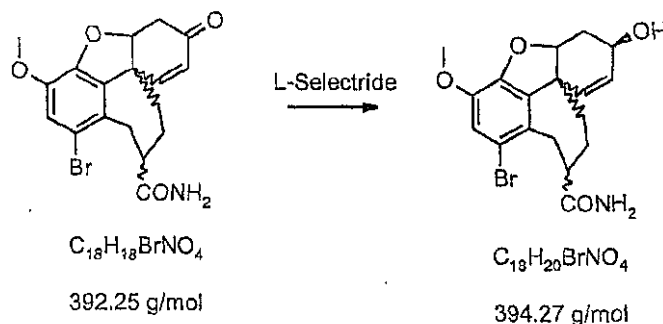
15 Berechnet: C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57

Gefunden: C, 54.91; H, 4.66; N, 3.41

Beispiel 81:

1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

20 **benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid**



Zu einer Suspension von 1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-

25 benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid (860 mg, 2.19 mmol) in absolutem THF (5 mL) wird bei 0 °C L-Selectride® (6.6 mL, 6.6 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (3 mL) und verteilt zwischen Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL), extrahiert die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter

30 Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf

diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (741 mg, 86 %).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.35 und 0.45

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.92 (s, 1H), 6.10 – 5.89 (m, 2H), 5.82 – 5.53 (m, 2H), 4.54 (s, 1H),

4.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H),

2.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.44 – 1.40 (m, 9H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 177.7 und 175.2 (s), 145.3 (s), 145.7 (s), 144.2 (s) und 143.9 (s), 133.8 und 134.2 (s), 128.3 und 128.2 (d), 126.5 (d), 116.1 und 115.9 (s), 115.3 und 115.1 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 56.1 (q), 49.1 und 49.0 (s), 46.0 (d), 41.9 (t), 35.9 und 35.7 (t), 29.8 und 29.6 (t), 28.8 und 26.2 (t)

MT-120

10 JOS 1710

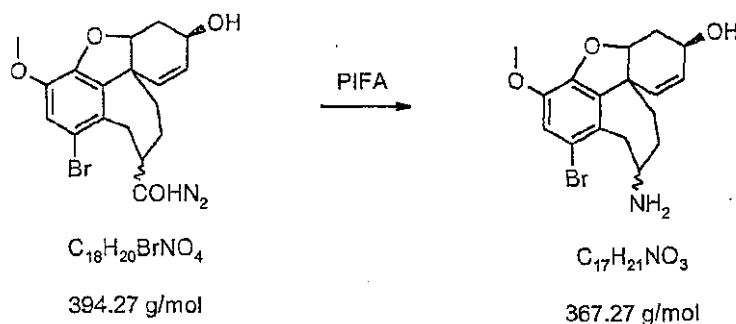
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$

Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.84; H, 5.18; N, 3.43

15 **Beispiel 82:**

11-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzo-furan-6-ol (SPH-1459)



20

Bis(trifluoracetoxyl)iodbenzol (PIFA, 787 mg, 1.78 mmol) wird in Acetonitril (3.5 ml, HPLC-Qualität) gelöst und mit Wasser (3.5 ml, HPLC-Qualität) versetzt. Danach wird 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid innerhalb von 2 Stunden in Substanz zugegeben und das Gemisch 24 Stunden bei

25 Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Chloroform (5 ml) aufgenommen, filtriert und durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (490 mg, 75%).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.2 und 0.25

30 ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.07 (s, 1H), 6.12 – 5.87 (m, 2H), 5.82 – 5.53 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (s, 1H),

3.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.47 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 – 2.62 (m, 2H);

^{13}C NMR (MeOH- d_4): δ 148.3 und 148.2 (s), 146.5 und 146.1 (s), 135.8 (s), 129.9 und 129.3 (s), 128.5 und 127.9 (d), 125.9 und 123.9 (d), 118.4 und 118.1 (s), 116.9 und 116.0 (d), 118.4 und 118.0 (s), 116.8 und 116.0 (d), 89.0 und 88.9 (d), 62.4 und 62.3 (d), 57.2 (q), 50.6 und 50.4 (s), 49.8 (d), 38.5 (t), 36.0 und 33.0 (t), 31.8 und 31.0 (t), 31.4 und 28.3 (t)

5

JOS 1707

 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 \cdot 1 \text{ CHCl}_3$

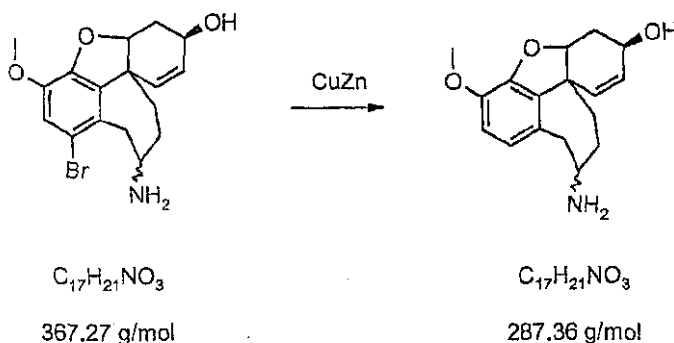
Berechnet: C, 44.52; H, 4.36; N, 2.88

Gefunden: C, 44.90; H, 4.30; N, 2.67

10

Beispiel 83:

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



15

Herstellung der Kupfer-Zink-Legierung

Zinkpulver (600 mg) und Kupfer(I)iodid werden unter Argon in Wasser (4 mL) und Ethanol (4 mL) 45 Minuten im Ultraschallbad umgesetzt, wobei eine tiefschwarze, feinpulvrige Suspension entsteht.

20

Debromierung

11-Amino-1-brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol (80 mg, 0.22 mmol) und Calciumchlorid (300 mg, 2.7 mmol) werden in Substanz zu der entstandenen Suspension zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Man versetzt mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung (1 mL), entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Chloroform (15 mL) auf, filtriert und reinigt den nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise lassen sich beide optischen Isomere trennen (10 mg, 0.04 mmol Isomer

25

30

A; 26 mg, 0.09 mmol Isomer B; gesamt 36 mg, 59 %) und als farbloser Schaum gewinnen.

Höherlaufendes Diastereomeres

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.73-6.62 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.24 – 1.60 (m, 9H);

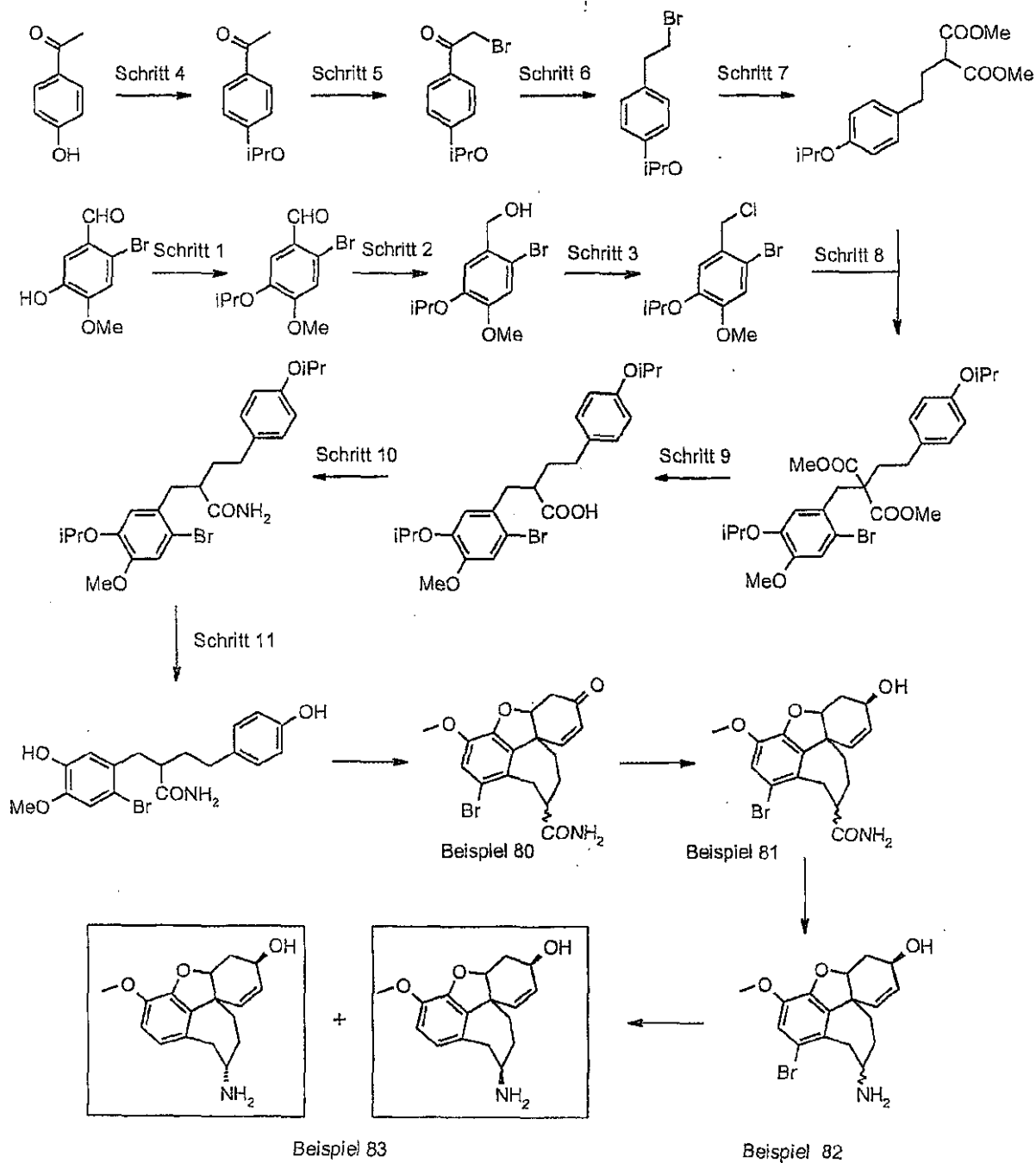
5 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.2 (s), 144.3 (s), 133.6 (s), 128.4 (s), 128.1 (d), 127.2 (d), 124.8 (d), 111.9 (d), 89.0 (d), 62.6 (d), 56.3 (q) 49.0 (s), 48.3 (d), 41.8 (t), 32.5 (t), 30.4 (t), 30.4 (t)

Tieferlaufendes Diastereomeres

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.70-6.58 (m, 2H), 6.07-5.91 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2.30-1.60 (m, 9H);

10 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.4 (s), 143.9 (s), 133.7 (s), 128.5 (s), 128.1 (d), 127.5 (d), 123.3 (d), 111.7 (d), 88.9 (d), 62.4 (d), 56.3 (q) 52.8 (d), 48.3 (s), 45.1 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t).

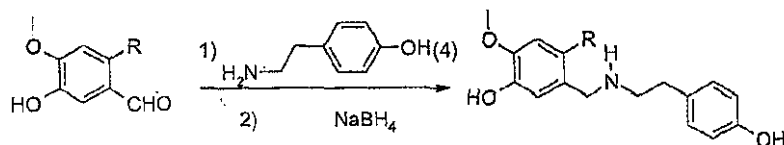
Schema zum Beispiel 83:



Beispiel 84:

Schritt 1:

Kondensation und Reduktion: Allgemeine Arbeitsvorschrift



1 eq. 2-Methyl-4-methoxy-5-hydroxybenzaldehyd

bzw. 2,4-Dimethoxy-5-hydroxybenzaldehyd

1 eq. Tyramin

0.8 eq. Natriumborhydrid

10 ml Ethanol (96%) / 1g Aldehyd

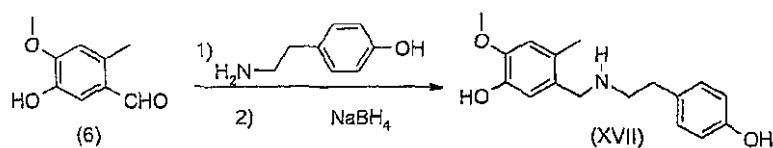
Das Edukt wurde in Ethanol suspendiert und unter Rühren das Tyramin zugegeben, dann wurde das Reaktionsgemisch 8.5 h auf Rückfluß erhitzt. Da sich die gebildete Schiff'sche Base (MH-16' bzw. 34') auf der DC-Platte wieder in die Ausgangsmaterialien zerlegt, wurde der Reaktionsfortgang mittels Reduktion einer kleinen Probe mit Natriumborhydrid, üblicher Aufarbeitung und Auftragen des erhaltenen Produkts ermittelt.

Nach 8.5 h wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0°C abgekühlt und das Natriumborhydrid, gelöst in 4 ml Wasser / 1 g, langsam zugetropft, dann im Eisbad 30 min gerührt. Anschließend wurde unter heftigem Rühren auf 150 ml Eis/Wasser / 1 g Aldehyd gegossen, der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Aus der Mutterlauge fiel eine zweite Fraktion des Produkts aus, welche gesammelt und getrocknet wurde.

Beispiel 84:

Schritt 1a:

5-[N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl]-2-methoxy-4-methylphenol (MH-16)



27.8 g (168 mmol)

2-Methyl-4-methoxy-5-hydroxybenzaldehyd (6)

- 110 -

23.0 g (168 mmol) Tyramin
 5.20 g (134 mmol = 0.8 eq) Natriumborhydrid
 Ausbeute: 43.4 g (161 mmol = 96% d. Th.) beiges Pulver
 $C_{17}H_{21}NO_3$ [287.36]

5 DC: $R_f = 0.21$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\%$ konz. NH_4OH)
 M.p.: 122-124°C

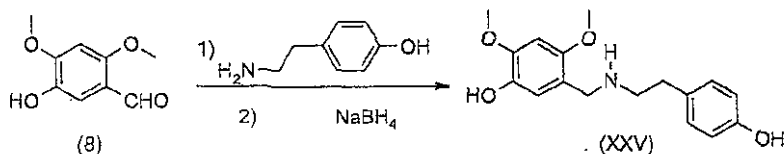
	% C	% H	% N
berechnet	71.06	7.37	4.87
gefunden	71.07	7.41	4.86

10 ^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6.90 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 6.62 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H); 3.72 (s, 3 H); 3.51 (s, 2 H); 2.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H); 2.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H); 2.10 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 155.4 (s), 145.8 (s), 143.9 (s), 130.9 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 126.0 (s), 116.2 (d), 115.0 (d), 114.3 (d), 55.7 (q), 51.1 (t), 50.3 (t), 35.0 (t), 17.9 (q)

15 Beispiel 84:

Schritt 1b:

5-[N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl]-2,4-dimethoxyphenol (MH-34)



20

18.85 g (103.47 mmol) 5-Hydroxy-2,4-dimethoxy-benzaldehyd (8)
 14.21 g (103.47 mmol) Tyramin
 3.13 g (82.74 mmol) = 0.8 eq. $NaBH_4$
 200 ml Ethanol 96%

25 Ausbeute: 28.1 g = 92.63 mmol = 89.5% d. Th.

$C_{17}H_{21}NO_4$ [303.36]

DC: $R_f = 0.14$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\%$ konz. NH_4OH)

M.p.: 170-173°C

$C_{17}H_{21}NO_4$ [303.36] (verunreinigt mit aliphatischer Substanz ca. $C_{15}H_{32}$, Schliffett)

30

	% C	% H	% N
berechnet	67.31	6.98	4.62
gefunden	68.10	7.04	4.66

^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6.95 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.64 (m, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 2.59 (bs, 4 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 155.3 (s), 149.9 (s), 146.3 (s).

139.7 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 120.4 (s), 116.6 (d), 115.0 (d), 98.4 (d), 56.0 (q+q), 50.6 (t), 47.1 (t), 35.0 (t)

Beispiel 84:

5 Schritt 2:

Formylierung: Allgemeine Arbeitsvorschrift



- 10 1 eq. Amin
 2 eq. Ameisensäureester (-ethylester oder -methylester)
 10 ml 1,4-Dioxan, destilliert / 1 g Amin
 0.2 ml Dimethylformamid / 1 g Amin
 katalytische Menge Ameisensäure

15

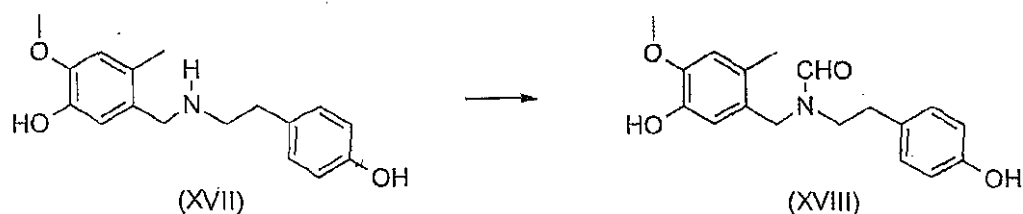
Alle Reagentien wurden zusammen auf Rückfluß erhitzt (eventuell mehrmals Ameisensäure zugeben) und das Reaktionsgemisch nach Ende der Reaktion im Vakuum zur Trockene eingengt. Der feste Rückstand wurde in 10 ml Methanol / 1 g Amin aufgenommen und unter Rühren 50 ml Eis / Wasser / 1 g Amin portionsweise zugegeben, wobei sich die Suspension des Zwischenprodukts unter Hydrolyse zum flockigen Endprodukt umwandelte, welches abgesaugt und getrocknet wurde.

20

Beispiel 84/ Schritt 2a

N-((5-Hydroxy-4-methoxy-2-phenylmethyl)-N-(2-[4-hydroxyphenyl]ethyl)) formamid (MH-18)

25



55.0 g (191 mmol) 5-(N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]aminomethyl)-2-methoxy-4-methylphenol (XVII)

23.5 ml (383 mmol = 2 eq) Ameisensäuremethylester
 11.0 ml DMF
 1.50 ml Ameisensäure
 400 ml 1,4-Dioxan

5

Die Aufarbeitung erfolgt nach 7 h.

Ausbeute: 49.8 g (158 mmol = 82.6% d. Th.) beiges Pulver

10 $C_{18}H_{21}NO_4$ [315.37]

DC: $R_f = 0.35$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\%$ konz. NH_4OH)

M.p.: 170-171°C

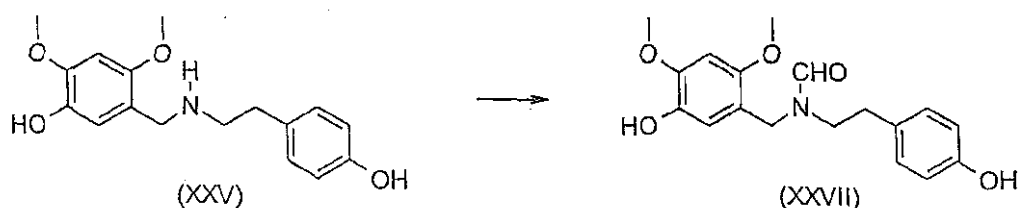
15		% C	% H	% N
	berechnet	68.55	6.71	4.44
	gefunden	68.77	6.86	4.14

20 ^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.20 (s, 1 H), 8.74 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 0.5 H), 7.88 (s, 0.5 H), 7.00-6.87 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 6.72-6.56 (m, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.21 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 2 H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 162.7 und 162.3 (d), 155.7 (s), 146.7 und 146.5 (s), 144.4 und 144.2 (s), 129.7 und 129.4 (d), 128.9 und 128.4 (s), 126.5 (s), 126.4 und 126.3 (s), 116.3 und 115.9 (d), 115.1 (d), 114.6 und 114.4 (d), 55.6 (q), 48.0 und 47.4 (t), 43.3 und 41.6 (t), 33.2 und 31.9 (t), 18.1 und 18.0 (q)

25

Beispiel 84/ Schritt 2b

30 N-(2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl)-N-((5-hydroxy-2,4-dimethoxyphenyl)methyl)-formylamid (MH-35)



27 g (89 mmol) 5-[N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl]-2,4-dimethoxyphenol (XXV)

14.4 ml (178 mmol) Ameisensäureethylester

200 ml 1,4-Dioxan

5. 5.5 ml Dimethylformamid

2 ml Ameisensäure

Die Aufarbeitung erfolgte nach 24 h, die Ameisensäure wurde im Abstand von mehreren Stunden in 3 Portionen zugegeben.

10

Ausbeute: 26.13 g (78.85 mmol = 88.6% d. Th.) beiges Pulver

$C_{18}H_{21}NO_5$ [331.37]

15 DC: $R_f = 0.53$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

M.p.: 130-132°C

	% C	% H	% N
berechnet	65.24	6.39	4.23
20 gefunden	64.97	6.40	4.18

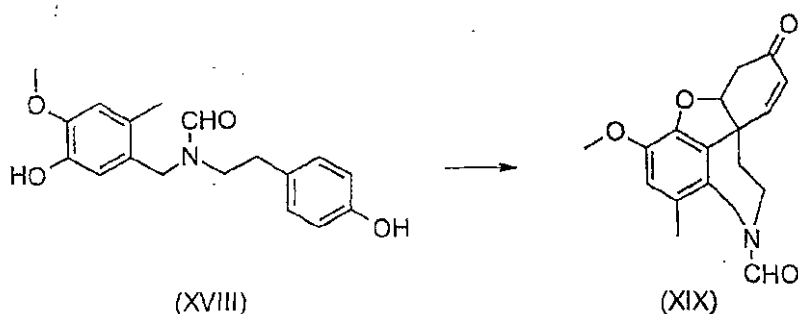
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (bs, 1 H), 8.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 0.5 H), 7.86 (s, 0.5 H), 6.98-6.87 (m, 2 H), 6.71-6.58 (m, 4 H), 4.31 (s, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.21 (dd, $J = 16.4, 7.7$ Hz, 2 H), 2.69-2.55 (m, 2 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 162.7 und 162.5 (d), 155.7 und 155.6 (s), 150.6 und 150.3 (s), 146.7 und 147.3 (s), 140.1 und 139.9 (s), 129.6 und 129.3 (d), 129.0 und 128.4 (s), 116.8 und 116.4 (d), 116.2 und 115.9 (s), 115.1 (d), 98.5 und 98.4 (d), 56.3 und 56.2 (q), 55.9 (q), 47.9 und 45.2 (t), 43.0 und 38.3 (t), 33.4 und 31.9 (t)

30

Beispiel 84/ Schrift 3

Phenolische oxidative Kupplung: 1-Methylgalanthamin (XV)

35 [(±)-(4 $\alpha\alpha$,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6-oxo-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-11-carboxaldehyd, 1-Methyl-N-formylnarwedine (MH-19)



5	11.4 g (69.8 mmol)	N-({[5-Hydroxy-4-methoxy-2-phenylmethyl]-N-(2-[4-hydroxyphenyl]ethyl)}formamid (XVIII)
	47.0 g (338 mmol)	Kaliumcarbonat
	47.0 g (142 mmol)	Kaliumhexacyanoferrat(III)
	1.60 l	Toluol
	470 ml	Wasser
10	40.0 g	Hyflo

Kaliumcarbonat, Kaliumhexacyanoferrat(III), Wasser und Toluol wurden in einem 4 l - Vierhalskolben auf 80°C erwärmt und dann wurde unter starkem mechanischem Rühren das Edukt eingestreut. Die Temperatur wurde 1 h auf 80°C gehalten, dann Hyflo zugegeben und noch 10 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgesaugt und der feste Rückstand 1 x mit Wasser und 3 x mit heißem Toluol nachgewaschen. Die Toluolphase wurde von der wässrigen Phase getrennt und diese mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

20 Ausbeute: 6.17 g (19.7 mmol = 55.0% d. Th.) hellgelbes Pulver

$C_{18}H_{19}NO_4$ [313.39]

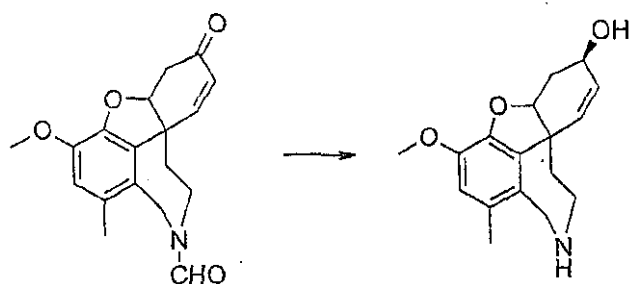
DC: $R_f = 0.48$ und 0.42 (2 Rotamere) ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% konz. NH_4OH)
 25 M.p.: Zersetzung > 215°C

	% C	% H	% N
berechnet	69.00	6.11	4.47
gefunden	68.78	6.33	4.40

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Rotameren, 200 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 0.2 H), 8.10 (s, 0.8 H), 7.25 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 0.8 H), 7.15 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 0.2 H), 6.73 (s, 0.2 H), 6.69 (s, 0.8 H), 5.95 (d, J = 10.3 Hz, 0.8 H), 5.93 (d, J = 10.3 Hz, 0.2 H), 5.14 (d, J = 15.4 Hz, 0.8 H), 4.83 (d, J = 15.4 Hz, 0.2 H), 4.67 (bs, 1 H), 4.51 (d, J = 15.4 Hz, 0.2 H), 4.07 (d, J = 15.4 Hz, 0.8 H), 3.97 (bs, 1 H), 3.78-3.60 (m, 4 H), 3.07 (dd, J = 17.4, 3.4 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J = 17.4, 1.9 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 0.8 H), 2.22 (s, 0.2 H), 1.86 (dt, J = 13.5, 3.7 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Rotameren, 50 MHz, DMSO-d₆): δ 194.9 (s), 162.8 und 162.1 (d), 145.2 und 144.8 (d), 145.5 und 145.3 (s), 142.9 und 142.8 (s), 130.6 und 130.3 (s), 128.2 (s), 127.5 und 127.0 (s), 126.4 und 126.2 (d), 114.5 und 114.2 (d), 87.0 und 86.8 (d), 55.6 (q), 49.2 und 49.0 (s), 47.4 und 45.6 (t), 41.8 und 40.1 (t), 37.7 (t), 37.5 (t), 37.4 (t), 34.1 (t), 19.2 und 18.9 (q)

Beispiel 85

[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (MH-20)



(XIX)

(XXII)

500 mg (1.60 mmol)

1-Methyl-N-formylgalanthamin (XIX)

6.00 ml (6.06 mmol = 3.78 eq)

L-Selectride 1 M in THF

12.0 ml

abs. THF

Eine Suspension des fein zerkleinerten Eduktes in abs. THF wurde auf 0°C abgekühlt und dann L-Selectride zugetropft, wobei eine Temperatursteigerung von 5°C zu beobachten war. Bei 0°C wurde 1 h gerührt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach 70 min wurden 5 Tropfen Wasser und 1 ml konz. aq. Ammoniak zugegeben, 10 min gerührt und dann das Reaktionsgemisch im Vakuum auf die Hälfte eingeeengt. Anschließend wurden noch einmal 10 ml Ammoniak zugegeben und die Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit verdünnter Ammoniaklösung nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das entstandene leuchtend rote Öl wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Ausbeute: 440 mg (1.53 mmol = 96.0% d. Th.) farbloses Öl

$C_{17}H_{21}NO_3$ [287.36]

5

DC: $R_f = 0.39$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

$C_{17}H_{21}NO_3 \times 0.8 H_2O$ [301.76]

	% C	% H	% N
10 berechnet	67.66	7.55	4.64
gefunden	67.60	7.40	4.65

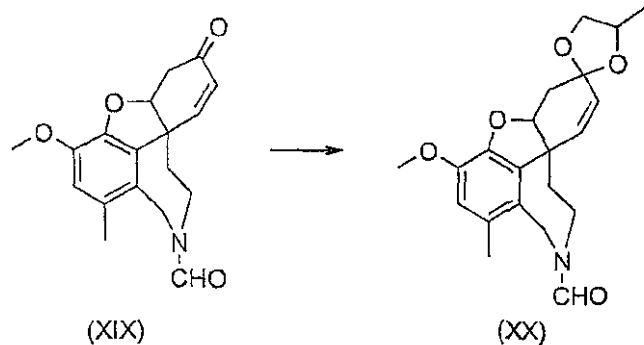
^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.51 (s, 1 H), 6.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.97 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1 H),
 15 4.57 (bs, 1 H), 4.27 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 4.11 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H),
 3.40-3.10 (m, 2 H), 2.65 (dd, $J = 15.6, 3.2$ Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.99 (ddd, $J = 15.6, 4.9, 2.3$ Hz, 1 H),
 1.89-1.63 (m, 2 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.4 (s), 142.9 (s), 133.4 (s), 130.5 (s), 127.8 (s),
 127.5 (d), 127.1 (d), 113.5 (d), 88.1 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 49.0 (s), 48.9 (t), 46.9 (t), 39.7 (t), 29.8 (t),
 19.4 (q)

20

Beispiel 86

[(±)-(4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$ *)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,4'-dimethyl-spiro[-6H-benzofuro[3 α ,3,2-
 ef][2]benzazepin]-6,2'-[1,3]-dioxolan]-11-carboxaldehyd, 1-Methyl-N-formyl-narwedinketal
 (MH-21)

25



6.17 g (19.7 mmol).

1-Methyl-N-formylnarwedinketal (XIX)

40.0 ml Toluol
 375 mg (1.97 mmol) p-Toluolsulfonsäure
 11.1 ml (149 mmol) Propylenglykol

- 5 In einem Kolben mit Wasserabscheider wurde das Edukt in Toluol vorgelegt und 1/3 der p-Toluolsulfonsäure mit 2/3 des Propylenglykols zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückfluß erhitzt und nach 2 h die Lösung der restlichen p-Toluolsulfonsäure in Propylenglykol portionsweise über 5 h zugegeben, dann weitere 6 h auf Rückfluß gekocht. Nach Ende der Reaktion (HPLC-Untersuchung notwendig, da DC wenig aussagekräftig) wurde die Toluolphase
- 10 abgetrennt und die Propylenglykolphase mit Toluol erschöpfend extrahiert. Die gesammelten Toluolphasen wurden 2 x mit Essigsäure (8% in Wasser), 2 x mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 2 x mit Wasser extrahiert, dann das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 5.34 g (14.38 mmol = 73% d. Th.) beiger Schaum

15

$C_{21}H_{25}NO_5$ [371.44]

DC: $R_f = 0.71$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

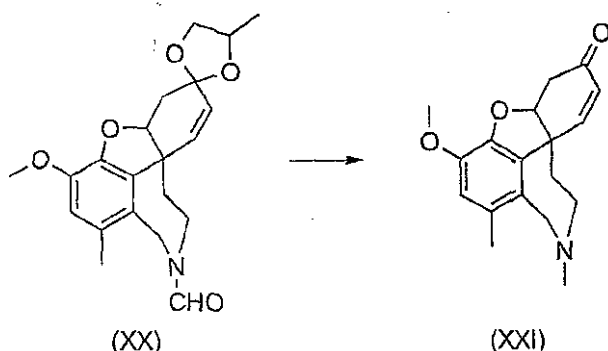
$C_{21}H_{25}NO_5 \times 0.85 H_2O$ [386.74]

20		% C	% H	% N
	berechnet	65.22	6.96	3.62
	gefunden	65.39	7.19	3.52

- 25 ^1H -NMR (Gemisch aus Diastereomeren und Rotameren, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14-8.01 (m, 1 H), 7.30-7.09 (m, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.22-5.97 (m, 1 H), 5.85-5.61 (m, 1 H), 5.38 und 4.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 4.49 (bs, 1 H), 4.37-4.01 (m, 2 H), 3.93-3.74 (m, 5 H), 3.71-3.10 (m, 1 H), 2.79-2.58 (m, 1 H), 2.41 (s, 2 H), 2.32 (d, $J = 10.2$ Hz, 3 H), 2.25-1.74 (m, 3 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus Diastereomeren und Rotameren, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 162.5 (d), 161.7 (d), 143.7 (s), 143.6 (s), 143.3 (d), 142.7 (d), 129.9 (s),
- 30 129.6 (s), 127.8 (d), 127.6 (d), 126.0 (s), 125.7 (s), 114.6 (d), 114.4 (d), 87.5 (d), 87.4 (d), 68.2 (d), 68.0 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 49.2 (s), 49.0 (s), 48.7 (t), 46.7 (t), 43.2 (t), 41.2 (t), 38.7 (t), 37.2 (t), 37.1 (t), 34.8 (t), 19.7 (q), 19.4 (q), 18.9 (q)

Beispiel 87

- 35 **[(±)-(4 $\alpha\alpha$,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-on, 1-Methylnarwedien (MH-22)**



5.34 g (14.4 mmol) 1-Methyl-N-formylharwedinketal (XX)
 25.2 ml (25.2 mmol) = 1.75 eq. Lithiumaluminiumhydrid 1M in THF
 20 ml abs. THF

1-Methyl-N-formylharwedidin (V) wurde in abs. THF gelöst und unter Rühren
 Lithiumaluminiumhydrid portionsweise zugegeben. Nach 15 min wurde das Reaktionsgemisch
 mit 10 ml Toluol versetzt, dann mit 1.5 ml Wasser hydrolysiert und nach Zugabe von 1.5 ml
 10 Natronlauge (15% in Wasser) 15 min gerührt. Nach Zugabe von 1.5 g Hyflo wurde 1 h auf
 Rückfluß erhitzt, abfiltriert, der Filterkuchen 3 x mit je 10 ml Toluol : THF = 1:1 aufgekocht und
 jeweils abgesaugt. Die organischen Phasen wurden zur Trockene eingengt, mit 25 ml 4N HCl
 aufgenommen und 25 min bei 60°C gerührt, dann mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die
 gesammelten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl rückgewaschen. Die
 15 gesammelten sauren, wäßrigen Phasen wurden durch Destillation von Überschüssigem
 Ethylacetat befreit, dann mit konz. aq. Ammoniak basisch gestellt und mit Chloroform
 erschöpfend extrahiert. Die gesammelten Chloroformphasen wurden mit gesättigter
 Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel
 abgezogen. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Diisopropylether : Ethylacetat =
 20 9:1.

Ausbeute: 4.01 g (13.36 mmol = 93% d. Th.) hellgelbe, sehr feine Nadeln

$C_{18}H_{21}NO_3$ [299.37]

25 DC: $R_f = 0.43$ ($CHCl_3$: MeOH = 95:5)

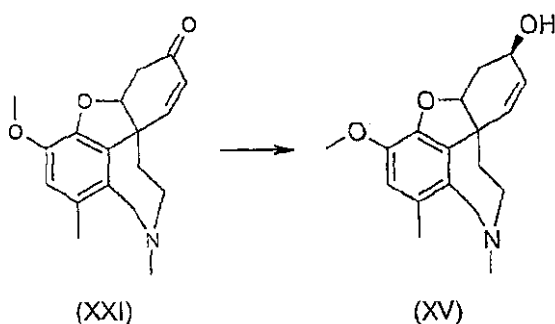
M.p.: 121-122°C

	% C	% H	% N
berechnet	72.22	7.07	4.68
30 gefunden	71.95	7.08	4.57

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.99 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.68–4.62 (m, 1 H), 3.97 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.22–2.95 (m, 3 H), 2.71 (dd, J = 17.8, 3.7 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20–2.01 (m, 1 H), 1.87 (dt, J = 13.8, 3.4 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 194.4 (s), 145.2 (s), 142.9 (s), 131.0 (s), 128.9 (s), 126.8 (d + d + s), 114.3 (d), 87.7 (d), 55.9 (q), 55.8 (t), 54.1 (t), 48.9 (s), 43.5 (q), 37.1 (t), 33.4 (t), 19.4 (q)

Beispiel 88

[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methylgalanthamin (MH-30)



170 mg (0.57 mmol)

0.70 ml (0.68 mmol) = 1.2 eq.

5 ml

1-Methyl-Narwedine (XXI)

L-Selectride® 1M in THF

absolutes THF

Das Edukt wurde unter N₂-Atmosphäre in THF vorgelegt und auf -25°C abgekühlt, dann wurde langsam L-Selectride zugetropft. Es wurde 30 min bei -15°C gerührt, wobei die anfängliche Suspension zu einer klaren Lösung wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über 1 h auf Raumtemperatur gebracht, mit 5 Tropfen Wasser hydrolysiert, 30 min gerührt, 0.5 ml konz. aq. NH₄OH zugegeben, weitere 10 min gerührt, wieder 2 ml konz. NH₄OH zugegeben und schließlich mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen, wobei 350 mg Rohprodukt entstanden. Dieses Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (CHCl₃ : MeOH = 9:1) gereinigt, wobei ein gelbes Öl entstand, welches durch Zugabe von Ether erstarrte.

Ausbeute: 120 mg (0.398 mmol = 70% d. Th.) farbloses Pulver

$C_{18}H_{23}NO_3$ [301.39]

DC: $R_f = 0.43$ ($CHCl_3 : MeOH = 95:5$), nicht von Edukt zu trennen

- 5 ^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.54 (s, 1 H), 6.10 (dd, $J = 10.2, 1.2$ Hz, 1 H), 5.98 (dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 3.20 (ddd, $J = 14.2, 12.1, 2.1$ Hz, 1 H), 2.96 (dt, $J = 14.2, 3.4$ Hz, 1 H), 2.65 (ddd, $J = 15.7, 3.2, 1.5$ Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.99 (ddd, $J = 15.5, 5.0, 2.5$ Hz, 2 H), 1.60 (ddd, $J = 13.7, 4.0, 2.4$ Hz, 1 H);
- ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 133.4 (s), 128.9 (s), 127.4 (d + d), 127.0 (s), 126.6 (s),
- 10 113.6 (d), 88.3 (d), 61.9 (d), 55.7 (q), 55.4 (t), 53.8 (t), 48.2 (s), 42.7 (q), 33.8 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Herstellung des Hydrobromids:

- 15 Die Reaktionslösung wird mit Ethanol (ca. halbes Reaktionsvolumen) hydrolysiert, 30 min gerührt, dann mit konz. HBr auf $pH \leq 1$ gebracht und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

M.p.: 246-250°C (Hydrobromid)

20

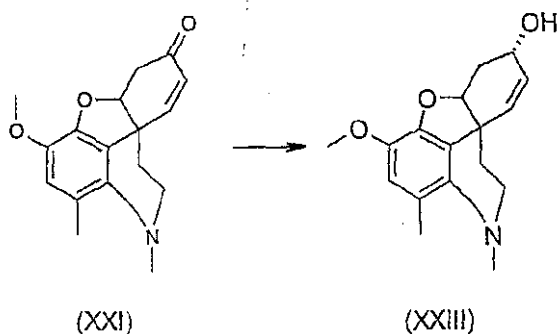
$C_{18}H_{24}NO_3Br \times 0.5 H_2O$ [391.30]

	% C	% H	% N
berechnet	55.25	6.44	3.58
gefunden	55.21	6.39	3.56

25

Beispiel 89

[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methylepigalanthamin (MH-31)



2.00 g (6.68 mmol)	1-Methylnarwedine (XXI)
150 ml	Methanol
2.50 g (6.68 mmol)	Certrichlorid Heptahydrat
0.50 g (13.4 mmol) = 2 eq.	NaBH ₄

Das Edukt wurde in der Hitze in Methanol gelöst und dann auf 0°C abgekühlt, CeCl₃ x 7H₂O zugegeben und etwa 30-60 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde portionsweise NaBH₄ zugeben, weitere 2 h bei 0-5°C gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml 2N HCl hydrolysiert, Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit weiteren 150 ml 2N HCl aufgenommen, mit konz. NH₄OH basisch gemacht (violetter Niederschlag), mit Ethylacetat extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Als Rohprodukt entstand ein Isomerengemisch von 1-Methylepipigalanthamin und 1-Methylgalanthamin im Verhältnis von ca. 5:1, welches chromatographisch getrennt werden konnte [Kieselgel, CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 0.5% NH₄OH].

Ausbeute: 1.34 g (4.45 mmol = 66.6% d. Th.) farbloses Öl

C₁₈H₂₃NO₃ [301.39]

DC: R_f = 0.20 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1 H), 6.10 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.79 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.69-4.56 (m, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 3.96 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.21 (td, J = 13.1, 1.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, J = 14.1, 3.3 Hz, 1 H), 2.75 (dddd, J = 14.1, 5.3, 4.0, 1.2 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.10 (dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1 H), 2.03 (bs, 1 H), 1.69 (ddd, J = 13.6, 10.7, 2.6 Hz, 2 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 145.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.7 (d), 128.5 (s), 126.7 (d), 126.6 (s), 113.5 (d), 88.3 (d), 63.1 (d), 55.8 (q), 55.2 (t), 54.1 (t), 48.3 (s), 42.6 (q), 34.6 (t), 32.4 (t), 19.5 (q)

Herstellung des Hydrobromids:

Das gewonnene 1-Methylepigalanthamin wurde in Ethanol aufgenommen und mit konz. HBr auf pH $\approx$ 1 gebracht. Das Hydrobromid wurde in der Kälte zur Kristallisation gebracht und der
 5 entstandene Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

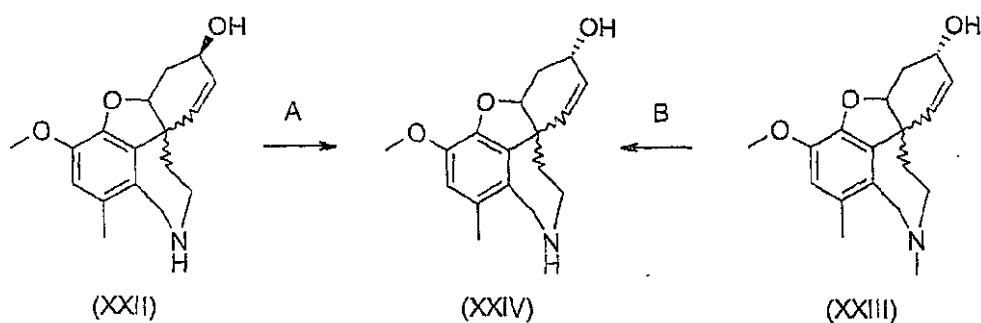
M.p.: 254-255°C (Hydrobromid)

$C_{18}H_{24}NO_3Br \times 0.5 H_2O$ [391.30]

10		% C	% H	% N
	berechnet	56.25	6.44	3.58
	gefunden	56.28	6.21	3.57

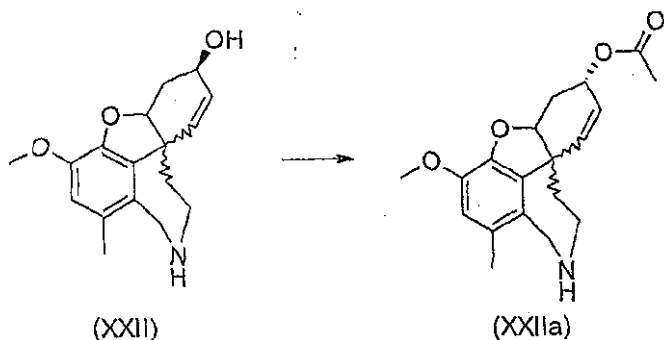
Beispiel 90

15 **[(±)-(4α,6α,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-demethylepigalanthamin**



20 **Methode A (Epimerisierung von 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII))**

Schritt 1 (Acetylierung): [(±)-(4α,6α,8αR*)]-6-O-Acetyloxy-4α,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin (MH-67)



100 mg (0.35 mmol) 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)
 0.50 ml (1.74 mmol) = 5 eq. N,N-Dimethylformamid-bis(2,2-dimethylpropyl)-acetal
 5 0.10 ml (1.74 mmol) = 5 eq. Eisessig
 12 ml Toluol

Das Edukt wurde in 10 ml Toluol unter N₂-Atmosphäre auf 80°C erhitzt und über 1 h ein Gemisch aus N,N-Dimethylformamid-bis-(2,2-dimethylpropyl)acetal und Eisessig in 2 ml Toluol zugetropft.

10 Nach 22 h auf 80°C wurde die erkaltete Toluolphase 1 x mit Wasser dann mit 2 N Salzsäure extrahiert, die sauren, wäßrigen Phasen mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gemacht, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde
 15 (CHCl₃ : MeOH = 95:5).

Ausbeute: 45 mg (0.14 mmol = 39% d. Th.) farbloses Öl

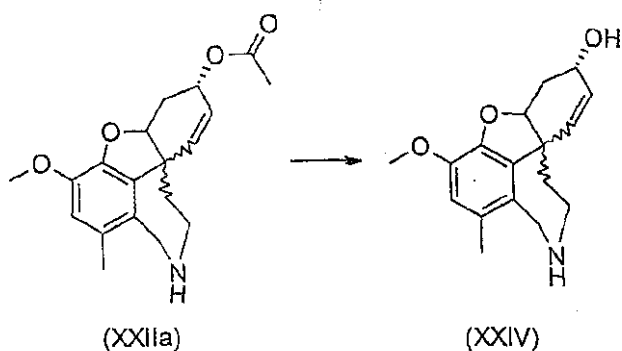
C₁₉H₂₃NO₄ [329.40]

20

DC: R_f = 0.20 (CHCl₃ : MeOH = 95:5)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1 H), 6.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.67-
 25 5.58 (m, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.40-
 3.09 (m, 2 H), 2.90-2.70 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.01-1.73 (m, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz,
 CDCl₃): δ 170.2 (s), 145.3 (s), 142.8 (s), 133.0 (s), 130.5 (s), 128.4 (d), 127.2 (d), 127.0 (s), 113.5 (d),
 87.3 (d), 66.4 (d), 55.8 (q), 48.8 (s + t), 47.1 (t), 40.4 (t), 28.2 (t), 21.1 (q), 19.4 (q)

30 Schritt 2: Esterhydrolyse (MH-78)



17 mg (0.05 mmol) 6-O-Acetyl-1-methyl-N-demethylepigalanthamin (XXIIa)

5 0.5 ml Methanol

0.1 ml 2N KOH

17 mg (0.12 mmol) = 2.4 eq. Kaliumcarbonat

Die Reagenzien wurden zusammen bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion

10 wurde mit 1 ml Wasser versetzt, Methanol abgezogen, mit 4 ml 2 N Salzsäure angesäuert, die wäßrige Phase mit Ethylacetat gewaschen, dann mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

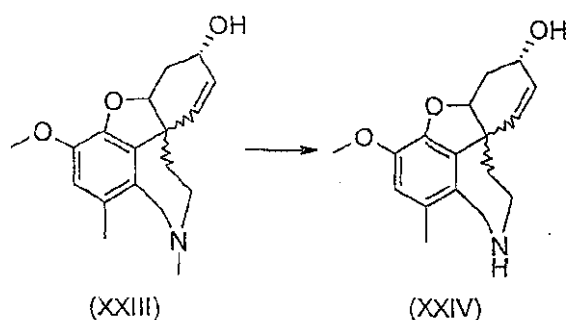
15

$C_{17}H_{21}NO_3$ [287.36]

DC: $R_f = 0.07$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

20

Methode B (Demethylierung von 1-Methylepigalanthamin) (MH-94)



0.80 g (2.65 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 1.50 g (6.63 mmol) = 2.5 eq. Azodicarbonsäure-bis(2-methyl-2-propylester)
 80 ml Tetrahydrofuran

5

Die Reagenzien wurden zusammen bei Raumtemperatur 24 h gerührt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in Trifluoressigsäure in Methylenchlorid aufgenommen, 30 min gerührt, im Eisbad mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl_3 : MeOH = 9:1).

10

Ausbeute: 400 mg (1.39 mmol = 53% d. Th.) farbloses Öl

15 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [287.36]

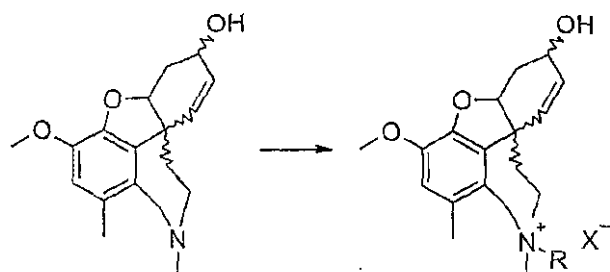
DC: $R_f = 0.10$ (CHCl_3 : MeOH = 9:1)

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1 H), 6.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.80 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 4.70-4.62 (m, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.26 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 3.35-3.20 (m, 1 H), 2.85-2.70 (m, 1 H), 2.50-2.29 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.00-1.64 (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 145.4 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.6 (d), 130.7 (s), 127.2 (d), 126.8 (s), 113.3 (d), 88.2 (d), 63.1 (d), 55.9 (q), 48.9 (t), 48.8 (s), 47.2 (t), 32.2 (t), 28.2 (t), 19.5 (q)

25

Allgemeine Arbeitsvorschrift für quartäre 1-Methyl- und 1-Methylepi-galanthaminderivate (Beispiele 90 - 99)



30

Das Edukt wurde in sehr wenig DMF gelöst*, das Alkylhalogenid zugegeben und das

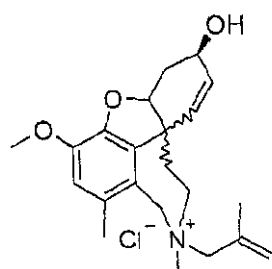
* Bei $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$ dient Methylenchlorid (p.A. 99.5%) als Lösungsmittel und Reagens.

Reaktionsgemisch erhitzt (generell nicht über die Siedetemperatur des Alkylhalogenids, maximal aber 70°C). Mittels DC wurde das Ende der Reaktion bestimmt, dann das Reaktionsgemisch langsam unter Rühren auf Ether getropft (öft in manchen Fällen leicht aus), der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Zur Reinigung und zum Entfernen von restlichem DMF wurde der Niederschlag in Ethanol gelöst und abermals in Ethylacetat ausgefällt, dann im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1, R_f generell knapp über dem Start.

10 Beispiel 90

[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-methyl-2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Chlorid (MH-33)



(XLI)

15

280 mg (0.94 mmol)	1-Methylgalanthamin (XV)
0.30 ml (3.08 mmol) = 3 eq.	1-Chlor-2-methylprop-2-en
5.00 ml	Dimethylformamid

20 Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 25 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 270 mg (0.69 mmol = 73% d. Th.) farbloses Pulver

25 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$ [391.94]

DC: R_f = 0.10 (CHCl_3 : MeOH = 9:1)

M.p.: 239-241°C

30 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3 \times 1.4 \text{ H}_2\text{O}$ [417.14]

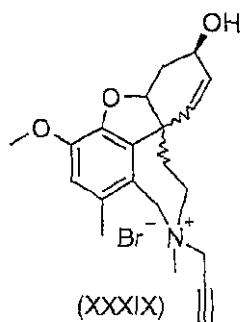
- 127 -

	% C	% H	% N
berechnet	63.34	7.92	3.36
gefunden	63.22	7.85	3.59

- 5 ^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.6 (s), 134.2 (s), 133.5 (s), 131.1 (s), 130.9 (d), 127.5 (t), 124.9 (d), 115.9 (s), 114.4 (d), 86.3 (d), 73.0 (t), 60.8 (t), 59.4 (d), 55.5 (q), 46.3 (s), 43.0 (q), 31.1 (t), 23.8 (q), 18.9 (q)

Beispiel 91

- 10 **[($\pm$)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propynyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-38)**



- 15 349 mg (1.16 mmol) 1-Methylgalanthamin (XV)
 0.13 ml (1.16 mmol) 3-Brom-1-propin (Propargylbromid)
 4.00 ml Dimethylformamid

- Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 19 h aufgearbeitet, indem das
 20 Reaktionsgemisch auf 80 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 300 mg (0.71 mmol = 62% d. Th.) beiges Pulver

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$ [420.35]

25

DC: $R_f = 0.09$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

M.p.: 216-218°C

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3 \times 0.35 \text{ H}_2\text{O} \times 0.25 \text{ C}_3\text{H}_7\text{NO}$ [444.93]

- 30
- | % C | % H | % N |
|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|

- 128 -

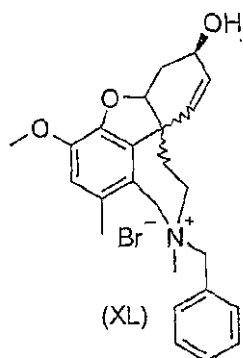
berechnet	58.72	6.44	3.90
gefunden	58.70	6.37	3.94

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.8 (s), 144.7 (s), 133.4 (s), 131.0 (s), 125.2 (d), 115.3 (s), 114.5 (d),
 5 86.2 (d), 83.7 (d), 72.6 (t), 60.6 (t), 59.7 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 43.0 (q), 31.0 (t), 18.8 (q)

Beispiel 92

[(±)-(4αα,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-phenylmethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-39)

10



242 mg (0.80 mmol) 1-Methylgalanthamin (XV)

0.25 ml (1.01 mmol) = 1.4 eq. Benzylbromid

15 4.00 ml Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 10 min aufgearbeitet.

Ausbeute: 262 mg (0.55 mmol = 69% d. Th.) beiges Pulver

20

C₂₅H₃₀BrNO₃ [472.42]

DC: R_f = 0.08 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 246-248°C

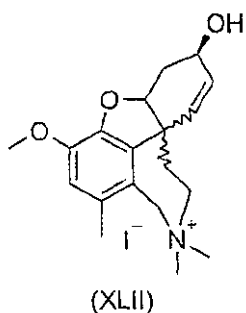
25

	% C	% H	% N
berechnet	63.56	6.40	2.96
gefunden	63.35	6.34	2.93

^{13}C -NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 144.7 (s), 133.4 (d), 130.7 (s), 130.4 (d), 129.0 (d), 128.1 (s), 114.5 (d), 86.3 (d), 59.7 (t), 59.5 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 18.6 (q)

Beispiel 93

- 5 **[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11,11-trimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Iodid (MH-83)**



- 10 140 mg (0.46 mmol) 1-Methylgalanthamin (XV)
 198 mg (1.39 mmol) = 3 eq. Methyljodid
 4.00 ml Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 40°C durchgeführt und nach 1.5 h aufgearbeitet, indem das

- 15 Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 146 mg (0.54 mmol = 71% d. Th.) hellbraunes Pulver

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{INO}_3$ [443.32]

20

DC: R_f = 0.05 (CHCl_3 : MeOH = 9:1)

M.p.: 278-280°C

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{INO}_3 \times 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ [448.72]

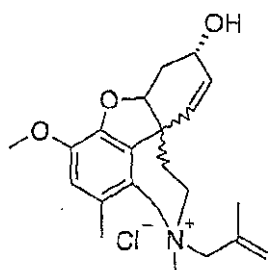
25	% C	% H	% N
berechnet	50.86	5.97	3.12
gefunden	50.57	5.85	3.43

^{13}C -NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 144.6 (s), 144.1 (s), 132.8 (s), 131.6 (s), 114.2 (d), 86.3 (d), 62.6 (t),

- 30 59.5 (d), 55.4 (q), 45.9 (s), 31.0 (t), 18.4 (q)

Beispiel 94

[(±)-(4α,6α,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-methyl-2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Chlorid (MH-66)



(XLIV)

150 mg (0.50 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 45.0 mg (1.50 mmol) = 3 eq. 1-Chlor-2-methylprop-2-en
 4.00 ml Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 100 min aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 50 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 160 mg (0.41 mmol = 82% d. Th.) farbloses Pulver

$C_{22}H_{30}ClNO_3$ [391.94]

DC: $R_f = 0.09$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

M.p.: 162-164°C

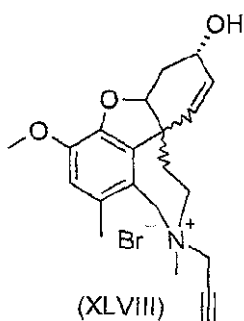
$C_{22}H_{30}ClNO_3 \times 0.7 H_2O \times 0.15 C_3H_7NO$ [415.51]

	% C	% H	% N
berechnet	64.90	7.87	3.88
gefunden	64.77	7.68	3.95

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.7 (s), 134.2 (s), 134.1 (s), 131.1 (d), 127.5 (t), 114.4 (d), 87.3 (d), 73.0 (t), 60.7 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 23.8 (q), 18.9 (q)

Beispiel 95

[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-71)



5

150 mg (0.50 mmol)	1-Methylepigalanthamin (XXIII)
180 mg (1.50 mmol) = 3 eq.	3-Brom-1-propin (Propargylbromid)
4.00 ml	Dimethylformamid

10 Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2.5 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 167 mg (0.40 mmol = 82% d. Th.) hellbraunes Pulver

15 C₂₁H₂₆BrNO₃ [420.35]

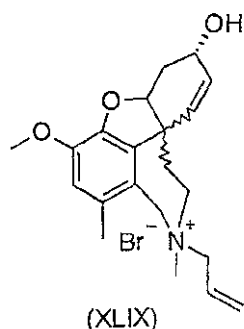
DC: R_f = 0.09 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 158-162°C

20 ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.8 (s), 133.9 (s), 131.2 (s), 114.5 (d), 87.2 (d), 83.7 (d), 72.6 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.9 (t), 18.8 (q)

Beispiel 96

25 [(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-72)



150 mg (0.50 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 0.13 ml (1.50 mmol) = 3 eq. 3-Brom-1-propen (Allylbromid)
 4.00 ml Dimethylformamid

5

Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol = 64% d. Th.) hellbraunes Pulver

$C_{21}H_{28}BrNO_3$ [422.36]

DC: $R_f = 0.11$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

10 M.p.: 140-145°C

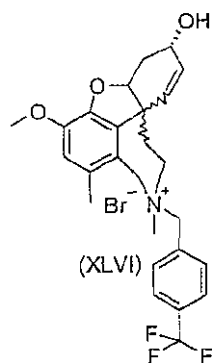
$C_{21}H_{28}BrNO_3 \times 1 H_2O \times 0.25 C_3H_7NO$ [458.64]

	% C	% H	% N
berechnet	56.96	6.98	3.82
gefunden	56.69	6.65	4.05

15 ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.7 (s), 134.5 (d), 134.0 (s), 131.1 (s), 128.3 (s), 126.1 (d), 115.3 (d), 114.4 (d), 87.2 (d), 60.7 (d), 59.8 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.8 (q)

Beispiel 97

20 **[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(4-(trifluormethyl)phenyl)methyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-75)**



- 133 -

150 mg (0.50 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 357 mg (1.50 mmol) = 1.4 eq. 4-Trifluormethyl-benzylbromid
 4.00 ml Dimethylformamid

5 Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 1 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 142 mg (0.26 mmol = 53% d. Th.) hellgelbes Pulver

$C_{26}H_{29}BrF_3NO_3$ [540.42]

10

DC: $R_f = 0.10$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

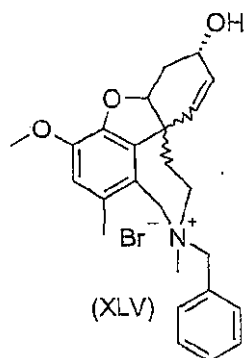
M.p.: 178-182°C

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.8 (s), 134.4 (d + d), 134.2 (d), 132.6 (s), 131.2 (s), 130.9 (s), 130.3 (s), 126.6 (d), 125.8 (s), 121.2 (d), 114.5 (d), 87.3 (d), 60.8 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 34.3 (t), 18.7 (q)

15

Beispiel 98

[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-76)



20

153 mg (0.51 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 92 mg (0.51 mmol) Benzylbromid
 4.00 ml Dimethylformamid

25

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 3 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 150 mg (0.32 mmol = 63% d. Th.) hellbraunes Pulver

$C_{25}H_{30}BrNO_3$ [472.42]

DC: $R_f = 0.11$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

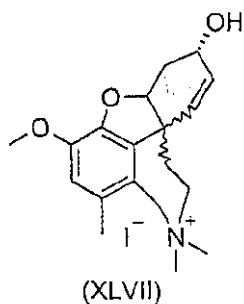
M.p.: 169-175°C

5

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.6 (s), 134.1 (s), 133.4 (d), 131.0 (s), 130.4 (d), 128.9 (d), 128.1 (s), 114.4 (d), 87.2 (d), 61.8 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.6 (q)

Beispiel 99

- 10 **[(±)-(4 $\alpha\alpha$,6 α ,8 αR^*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11,11-trimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Iodid (MH-81)**



- 15 210 mg (0.70 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 290 mg (2.10 mmol) = 3 eq. Methyljodid
 4.00 ml Dimethylformamid

- Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet, indem das
 20 Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 240 mg (0.54 mmol = 77% d. Th.) hellbraunes Pulver

$C_{19}H_{26}INO_3$ [443.32]

25

DC: $R_f = 0.05$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

M.p.: Zersetzung >280°C

	% C	% H	% N
30 berechnet	51.48	5.91	3.16

gefunden 51.25 5.75 3.32
¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.7 (s), 133.6 (s), 131.1 (s), 114.4 (d), 87.1 (d), 62.2 (t), 60.7 (q), 55.5 (q), 48.4 (d), 46.2 (s), 31.5 (t), 18.9 (q)

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthamin-N-Oxiden (Beispiel 100-101)

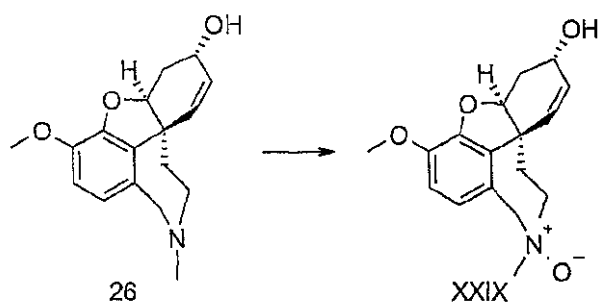
1 eq.	Galanthaminderivat
1-1.5 eq.	3-Chlorperbenzoesäure
100 ml	Chloroform / 1 g Galanthaminderivat
10 0.7 ml	H ₂ O ₂ (35%) / 1 g Galanthaminderivat

Die 3-Chlorperbenzoesäure wird in 1/3 Chloroform gelöst, mit Wasserstoffperoxid versetzt und 2 Minuten gerührt. Anschließend wird diese Lösung zu einer Lösung des Galanthaminderivats in 2/3 Chloroform hinzugefügt, 15 Minuten gerührt, eingeeengt und mittels Säulenchromatographie
 15 gereinigt (Gradient: CHCl₃ : MeOH = 9:1 → MeOH)

Beispiel 101

[4αS-(4αα,6α,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid, Epigalanthamin-N-oxid (Pf-23)

20



49.7 mg (0.17 mmol)

Epigalanthamin (26)

29.9 mg (0.17 mmol)

3-Chlorperbenzoesäure

25 0.03 ml

Wasserstoffperoxid (35%)

5 ml

Chloroform

Ausbeute: 37 mg (71% d. Th.)

30 C₁₇H₂₁NO₄ [303.36]

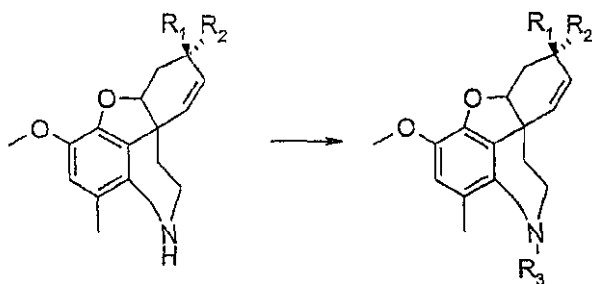
DC: $R_f = 0.05$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.67 (s, 2 H), 5.96 (bs, 2 H), 4.78 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.67-4.50 (m, 2 H), 4.26 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.67-3.41 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.77 (dt, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 1 H), 2.05 (bs, 1 H), 1.74 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H)

5

^{13}C -Spektren konnten aufgrund der raschen Solvatbildung und Kristallisation in Chloroform nicht aufgenommen werden, der Strukturbeweis konnte jedoch durch Röntgenkristallographie erbracht werden.

10 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von N-substituierten 1-Methylgalanthaminderivaten (Beispiel 102 - 106)**



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin
(bzw. -epigalanthamin)

15

192 mg (1.39 mmol) = 2 eq.

Kaliumcarbonat

117 mg (0.78 mmol) = 1.1 eq.

Natriumiodid

(0.84 mmol) = 1.2 eq.

substituiertes Alkylhalogenid

10 ml

Aceton, getrocknet über 4 Å Molsieb

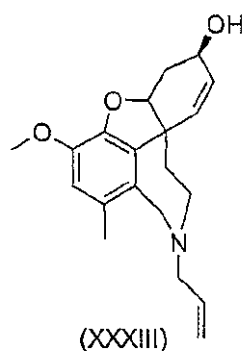
20

Natriumiodid, Kaliumcarbonat und Edukt wurden gut in einer Reibschale verrieben, das Gemisch zusammen mit einigen Glaskügelchen im Kolben vorgelegt und in abs. Aceton suspendiert. Das substituierte Alkylhalogenid wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch auf Rückfluß erhitzt. Nach Ende der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 2N HCl aufgenommen, die wäßrige Phase mit Ethylacetat gewaschen, dann mit konz. aq. Ammoniak basisch gemacht und wiederum mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$).

30

Beispiel 102

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-allylgаланthamin (MH-25)



5

200 mg (0.70 mmol) 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)
 0.07 ml (0.84 mmol) = 1.2 eq. 1-Brom-2-propen (Allylbromid)

Nach 10 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

10

Ausbeute: 50 mg (0.15 mmol = 22% d. Th.) gelbes Öl

C₂₀H₂₅NO₃ [327.43]

15 DC: R_f = 0.17 (CHCl₃: MeOH ≈ 9:1 + 1% NH₄OH)

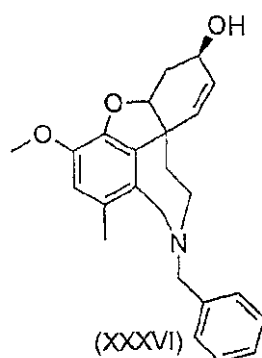
C₂₀H₂₅NO₃ x 0.8 H₂O [341.83]

	% C	% H	% N
berechnet	70.27	7.84	4.10
20 gefunden	70.18	7.60	4.05

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.52 (s, 1 H), 6.12 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 6.03-5.78 (m, 2 H), 5.18 (bs, 1 H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 4.09 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.32-3.02 (m, 4 H), 2.72-2.58 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.07-1.89 (m, 2 H), 1.57 (ddd, J = 13.7, 3.4, 2.7 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 136.0 (d), 133.6 (s), 129.1 (s), 127.4 (d), 127.2 (d), 126.9 (s), 117.5 (t), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 52.9 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.9 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Beispiel 103

[(±)-(4 $\alpha\alpha$,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-benzylgalanthamin (MH-26)



5

200 mg (0.70 mmol) 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)
0.1 ml (0.84 mmol) = 1.2 eq. Brommethylbenzol (Benzylbromid)

Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

10

Ausbeute: 140 mg (0.37 mmol = 53% d. Th.) gelbes Öl

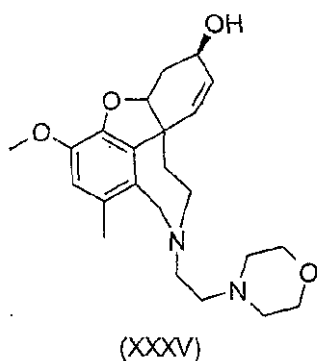
C₂₄H₂₇NO₃ [377.48]

15 DC: R_f = 0.36 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 5 H), 6.50 (s, 1 H), 6.16 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 1 H), 4.61 (bs, 1 H), 4.13 (bs, 1H), 4.00 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (td, J = 14.1, 12.4, 1.8 Hz, 1 H), 3.13 (td, J = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.74-2.37 (m, 2 H),
20 2.19-1.93 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.57 (dt, J = 13.7, 3.0 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (s), 143.0 (s), 138.9 (s), 133.6 (s), 129.2 (s), 128.7 (d), 128.2 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.9 (d), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.4 (t), 55.8 (q), 52.4 (t), 52.2 (t), 48.5 (s), 33.7 (t), 29.8 (t), 19.1 (q)

Beispiel 104

25 [(±)-(4 $\alpha\alpha$,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(2-(4-morpholinyl)ethyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-morpholinoethyl-galanthamin (MH-28)



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

155 mg (0.84 mmol) = 1.2 eq

4-[2-chlorethyl)morpholin Hydrochlorid

5

Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 210 mg (0.52 mmol = 75% d. Th.) gelbes Öl

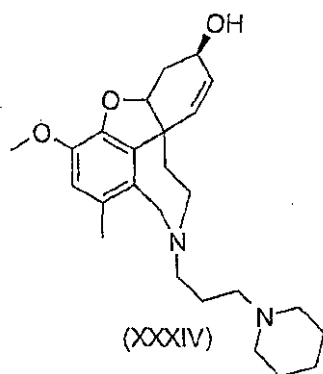
10 $C_{23}H_{32}N_2O_4$ [400.52]DC: $R_f = 0.51$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH) $C_{23}H_{32}N_2O_4 \times 0.9 H_2O$ [416.72]

15		% C	% H	% N
	berechnet	66.29	8.17	6.72
	gefunden	66.28	8.09	6.85

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52 (s, 1 H), 6.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.97 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 4.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75-3.65 (m, 4 H), 3.30 (ddd, $J = 14.3, 12.4, 2.0$ Hz, 1 H), 3.10 (dt, $J = 14.3, 3.3$ Hz, 1 H), 2.76-2.58 (m, 4 H), 2.55-2.41 (m, 5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.08-1.90 (m, 2 H), 1.55 (dd, $J = 13.7, 2.8$ Hz, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.1 (s), 143.0 (s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.4 (d), 127.1 (d), 126.9 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 66.7 (t + t), 66.6 (t), 61.9 (d), 57.1 (t), 55.8 (q), 54.0 (t + t), 53.4 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Beispiel 105

[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-piperidinopropyl-galanthamin (MH-29)



5

200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

166 mg (0.84 mmol) = 1.2 eq.

1-(3-Chloropropyl)piperidin Hydrochlorid

10 Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 180 mg (0.44 mmol = 63% d. Th.) gelbes Öl

 $C_{25}H_{36}N_2O_3$ [412.58]

15

DC: $R_f = 0.27$ (CHCl₃:MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH) $C_{25}H_{36}N_2O_3 \times 0.50 H_2O$ [421.58]

	% C	% H	% N
20 berechnet	71.23	8.85	6.64
gefunden	71.33	8.97	6.60

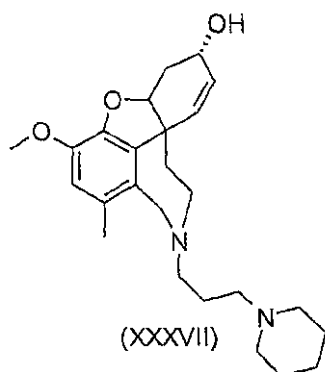
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.52 (s, 1 H), 6.10 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 4.08 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.24 (ddd, J = 14.2, 12.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.07 (dt, J = 14.2, 3.5 Hz, 1 H), 2.71-2.13 (m, 10 H), 2.24 (s, 3 H), 2.07-1.88 (m, 2 H), 1.77-1.35 (m, 9 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.3 (d + d), 127.2 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 54.5 (t + t + t), 53.3 (t), 51.4 (t), 48.5 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 25.7 (t + t), 25.0 (t), 24.2 (t), 19.5 (q)

25

Beispiel 106

[(±)-(4α,6α,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-piperidinopropyl-epigalanthamin (MH-117)

5



100 mg (0.35 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIV)

83 mg (0.42 mmol) = 1.2 eq.

(1-(3-Chlorpropyl)piperidin Hydrochlorid

10 Nach 28 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 60 mg (0.15 mmol = 42% d. Th.) hellgelbes Öl

 $C_{25}H_{36}N_2O_3$ [412.58]

15

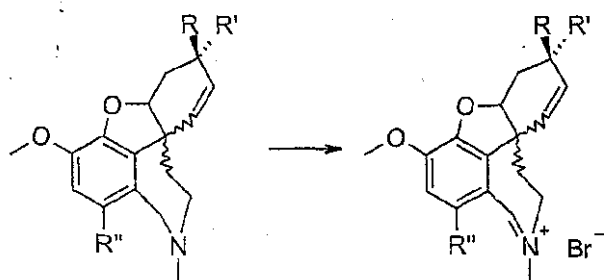
DC: $R_f = 0.12$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

20

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.50 (s, 1 H), 6.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.78 (dd, $J = 10.2$, 1 H), 4.70-4.57 (m, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.05 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.25 (ddd, $J = 13.5$, 12.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.09 (dt, $J = 13.5$, 2.5 Hz, 1 H), 2.75 (dt, $J = 13.7$, 4.1 Hz, 1 H), 2.56-2.27 (m, 8 H), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (td, $J = 13.1$, 4.0, 2H), 1.81-1.38 (m, 9 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (s), 142.7 (s), 133.4 (s), 131.3 (s), 128.3 (d + d), 127.0 (s), 113.3 (d), 88.1 (d), 63.0 (d), 57.2 (t), 55.7 (q), 54.4 (t + t + t), 53.1 (t), 51.6 (t), 48.4 (s), 33.1 (t), 29.5 (t), 25.6 (t + t), 24.8 (t), 24.1 (t), 19.5 (q)

25

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthaminiumbromid-Derivaten (Beispiel 107-109)



R, R' = H, OH

1 eq. Galanthaminderivat

1 eq. N-Bromsuccinimid

5 50 ml Methylenchlorid oder Chloroform, dest. über P₂O₅ / 1 g

Galanthaminderivat

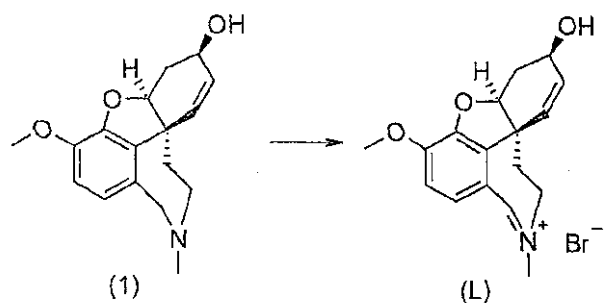
Das Edukt wird im Lösungsmittel gelöst und unter Rühren N-Bromsuccinimid zugegeben. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der nach einer entsprechenden Zeit abgesaugt, gewaschen und
10 trockengesaugt wird.

Die so gewonnenen Produkte sind in der Regel sehr rein, wichtig ist jedoch die eher große Menge an Lösungsmittel, da sonst Succinimid in die Substanzen eingeschleppt wird und diese nachträglich schwer zu reinigen sind.

15

Beispiel 107

[4aS-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, Galanthaminiumbromid (MH-119)



20

200 mg (0.7 mmol)

124 mg (0.7 mmol)

10 ml

Galanthamin (1)

N-Bromsuccinimid

Methylenchlorid oder Chloroform, dest. über P₂O₅

Der entstandene Niederschlag wurde nach 10 min abgesaugt.

Ausbeute: 230 mg (0.63 mmol = 90% d. Th.) hellgelbes Pulver

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366.25]

DC: $R_f = 0.58$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH)

M.p.: 216-219°C

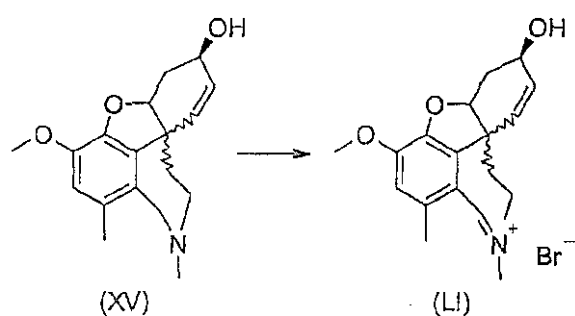
$C_{17}H_{20}BrNO_3 \times 0.1 HBr$ [374.34]

	% C	% H	% N
berechnet	54.55	5.41	3.74
gefunden	54.52	5.36	3.66

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 5.92 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1 H), 5.73 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.38 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 2.15 (m, 3 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (d), 151.3 (s), 146.2 (s), 136.9 (s), 133.0 (d), 129.8 (d), 126.4 (d), 115.0 (s), 112.9 (d), 87.0 (d), 58.9 (d), 56.4 (q), 54.0 (t), 51.5 (q), 45.9 (s), 31.1 (t), 29.7 (t)

Beispiel 108

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, 1-Methylgalanthaminbromid (Pi-8)



200 mg (0.66 mmol)

118 mg (0.66 mmol)

5 ml

1-Methylgalanthamin (XV)

N-Bromsuccinimid

Chloroform

Nach 5 Minuten entstand ein orange-gelber Niederschlag, der nach 15 Minuten abgesaugt wurde. Der Niederschlag (162 mg) wurde zweimal mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt, in wenig Ethanol aufgenommen und in Diethylether ausgefällt (54 mg).

5

Ausbeute: 216 mg (0.57 mmol = 86% d. Th.) orange-gelbes Pulver

$C_{18}H_{22}BrNO_3$ [380.28]

10 DC: $R_f \approx 0.02$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

M.p.: 223-226°C

$C_{18}H_{22}BrNO_3 \times 0.35 HBr$ [408.60]

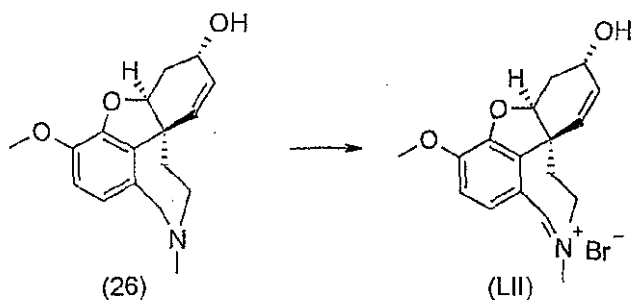
	% C	% H	% N
15 berechnet	52.91	5.51	3.43
gefunden	52.99	5.52	3.48

^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 9.06 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.81 (dd, $J = 10.1, 4.5$ Hz, 1 H), 5.54 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.17-3.95 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.40-1.96 (m, 4 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 166.4 (d), 150.5 (s), 144.7 (s), 140.4 (s), 136.7 (s), 128.4 (d), 127.9 (d), 114.9 (d), 113.9 (s), 86.5 (d), 58.7 (d), 56.3 (q), 54.4 (t), 50.5 (q), 47.0 (s), 35.1 (t), 29.4 (t), 18.9 (q)

20

Beispiel 109

25 **[4a*S*-(4aa,6a,8a*R**)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, Epigalanthaminiumbromid (Pi-13)**



30 0.78 g (2.71 mmol)

Epigalanthamin [26]

0.48 g (2.71 mmol)

N-Bromsuccinimid

6 ml

absolutes Chloroform

Nach 3 Minuten entstand ein gelber Niederschlag, der abgesaugt und zweimal mit Diethylether gewaschen wurde. Eine zweite Fraktion konnte durch Einengen des Filtrats und Tropfen auf 60 ml Diethylether gewonnen werden. Die zweite Fraktion wurde zur Reinigung in wenig Ethanol gelöst und auf Diethylether getropft.

Ausbeute: 0.91 g (2.48 mmol = 92% d. Th.)

 $C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366.25]

DC: $R_f = 0.05$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH)

M.p.: 205-210°C

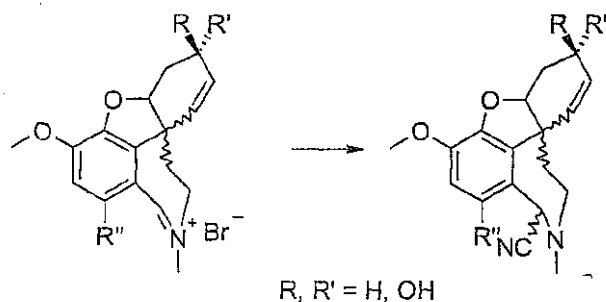
 $C_{17}H_{20}BrNO_3 \times 0.3 HBr$ [390.52]

	% C	% H	% N
berechnet	52.28	5.24	3.59
gefunden	52.12	5.18	3.88

^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.10 (s, 1 H), 7.51 [d, $J = 11.5$ Hz, 1 H], 7.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 4.40-4.21 (m, 1 H), 4.21-4.04 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.60 (s, 1 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 1.81-1.60 (m, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 167.3 (d), 151.2 (s), 146.5 (s), 137.3 (s), 134.4 (d), 133.0 (d), 126.0 (d), 115.0 (s), 113.0 (d), 88.0 (d), 60.7 (d), 56.4 (q), 54.2 (t), 51.4 (q), 46.2 (s), 31.5 (t), 30.8 (t)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthamin-12-carbonitrilderivaten

(Beispiel 110-113)



1 eq.	Galanthaminiumderivat
3 eq.	Kaliumcyanid
30 ml	Wasser / 1 g Galanthaminiumderivat
10 ml	Diethylether / 1 g Galanthaminiumderivat

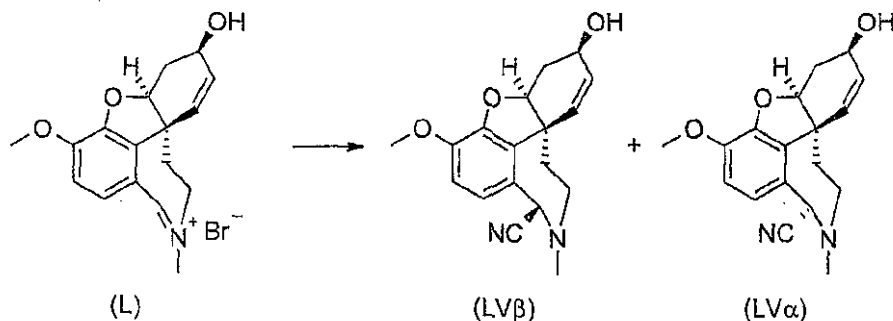
5

Das Edukt wurde in einem Scheidetrichter in Wasser gelöst und die Lösung mit Ether überschichtet, dann festes Kaliumcyanid (frisch verrieben) dazugegeben, wobei sich sofort ein weißer Niederschlag in der wäßrigen Phase bildete. Nach etwa 2-3 Minuten wurde das Produkt durch Schütteln in die Etherphase extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ether und bei schwerer löslichen Derivaten mit Chloroform erschöpfend extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Bei Bedarf wurde das erhaltene Produkt über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: CHCl₃ : MeOH = 9:1, wenn nicht anders angegeben).

10

15 **Beispiel 110**

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, Galanthamin-12-carbonitril (MH-123)



20

3.50 g (9.56 mmol)	Galanthaminiumbromid (L)
1.90 g (28.7 mmol) = 3eq.	Kaliumcyanid
100 ml	Wasser
40.0 ml	Diethylether

25

Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift durchgeführt.

Rohausbeute >2 g

30 Das ölige Rohgemisch, bestehend aus einem Isomerenverhältnis von ca. 9:1, wurde in möglichst

wenig Ethanol gelöst und unter Rühren das Hauptisomer zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat mit der Waschlösung vereinigt und eingeeengt. Der Vorgang wurde wiederholt, bis die Hauptmenge an reinem Hauptisomer isoliert war.

5

Ausbeute: 990 mg (3.28 mmol = 34% d. Th.) weißes Pulver

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312.37]

10 Es verblieb ein Gemisch aus beiden Isomeren (Verhältnis 9:1) und Galanthamin, das während der Isolierung des Hauptisomers entsteht, welches durch Säulen gereinigt werden konnte. Aus der Säule eluierte wieder das Isomerengemisch im Verhältnis 9:1, da es sich auf der Säule ineinander umwandelt.

15 DC: R_f = 0.77 Hauptisomer
0.63 Nebenisomer (CHCl₃ : MeOH = 9:1)
M.p. 151-155°C

$C_{18}H_{20}N_2O_3 \times 0.1 H_2O$ [314.17]

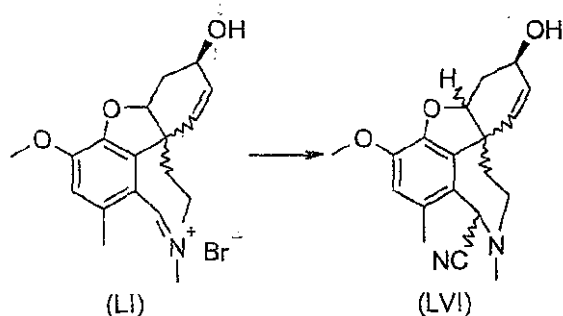
20		% C	% H	% N
	berechnet	68.82	6.48	8.92
	gefunden	68.85	6.32	8.69

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.70 (s, 2 H), 6.35 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1 H),
25 4.71 (s, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.15 (dt, J = 11.1, 5.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.50 (dd, J = 15.0, 13.6 Hz, 1 H), 2.91 (dt, J = 15.0, 3.2 Hz, 1 H), 2.74-2.61 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.38 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 1.98-2.08 (m, 2 H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 5.0, 1.2 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 146.7 (s), 145.6 (s), 132.9 (s), 128.2 (d), 126.9 (d), 124.2 (s), 122.5 (s), 111.6 (d), 88.9 (d), 61.6 (d + d), 55.9 (q), 49.9 (t), 48.1 (s), 46.1 (q), 36.4 (t), 29.7 (t)

30

Beispiel 111

[(±)-(4αα,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3α,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, 1-Methylgalanthamin-12-carbonitril (Pi-12)



300 mg (0.79 mmol) 1-Methylgalanthaminiumbromid (LI)
 154 mg (2.36 mmol) = 3 eq. Kaliumcyanid
 5 20.0 ml Wasser

Es konnten 205 mg eines weißen Rohproduktes isoliert werden.

Es wurde eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomeren mit reinem Ethylacetat
 10 als Laufmittel versucht. Dabei konnte aber keine Trennung des Diastereomergemisches
 erreicht werden.

Ausbeute: 151 mg (0.46 mmol = 59% d. Th.)

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ [326.39]

15

DC: $R_f \approx 0.30/0.65$ (Diastereomergemisch; Ethylacetat)

M.p.: 72-73°C

$C_{19}H_{22}N_2O_3 \times 0.5 H_2O$ [335.39]

20

	% C	% H	% N
berechnet	68.04	6.91	8.35
gefunden	67.91	6.62	8.20

25

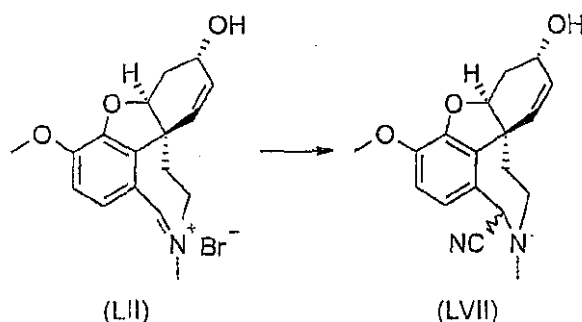
^1H -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.59 (s, 1 H), 6.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.4 H), 6.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.6 H), 6.01 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1 H), 4.96 (s, 0.6 H), 4.83 (s, 0.4 H), 4.57 (bs, 0.6 H), 4.50 (bs, 0.4 H), 4.12 (dt, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.47 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.88 (dt, $J = 14.6, 3.8$ Hz, 1 H), 2.70 (bs, 1 H), 2.62 (s, 1.8 H), 2.60 (s, 1.2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.10-1.92 (m, 2 H), 1.87-1.68 (m, 1 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (s), 145.4 (s), 145.3 (s), 144.8 (s), 135.7 (s), 133.6 (s), 129.7 (d), 129.3 (d), 129.6 (s), 128.7 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 122.9 (s), 122.8 (s), 116.7 (s), 115.3 (s), 114.5 (d), 114.4 (d), 89.4 (d), 88.9 (d), 62.3 (d), 62.2 (d), 57.9 (d), 56.6 (d), 56.5 (q), 56.3 (q), 51.0 (t), 50.3 (t), 49.0 (s), 47.9 (s), 47.2 (q), 47.2 (s), 36.8 (t), 33.7 (t), 30.2

30

(t), 20.3 (q), 19.3 (q)

Beispiel 112

[4aS-(4aa,6a,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, Epigalanthamin-12-carbonitril (PI-14)



500 mg (1.37 mmol)

Epigalanthaminiumbromid (LII)

10 270 mg (4.10 mmol) = 3 eq.

Kaliumcyanid

15.0 ml

Wasser

Ausbeute: 0.33 g (1.06 mmol = 77% d. Th.)

 $C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312.37]

15

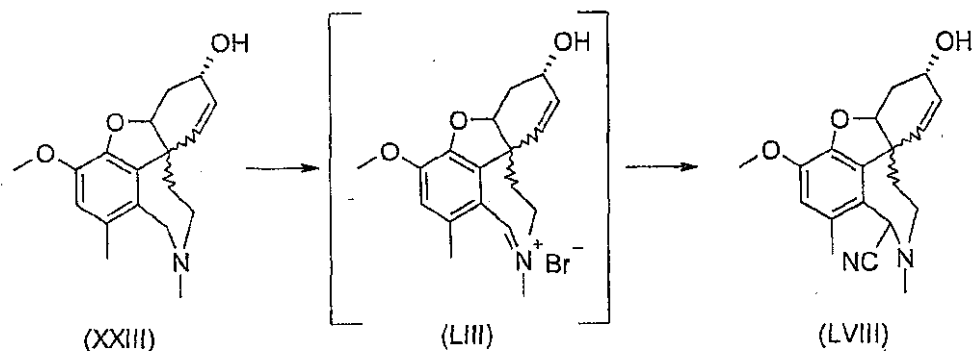
DC: $R_f = 0.75$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

M.p.: 90-96°C

^1H -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.3 H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3 H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7 H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.7 H), 6.31 (dt, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 0.7 H), 6.03 (d, $J = 10.5$ Hz, 0.3 H), 5.85 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.22 (s, 0.3 H), 4.64 (s, 0.7 H), 4.58 (bs, 1 H), 3.86 (s, 0.9 H), 3.85 (s, 2.1 H), 3.12 (dt, $J = 14.8, 3.2$ Hz, 0.3 H), 2.98-2.70 (m, 1.7 H), 2.58 (s, 2.1 H), 2.38 (s, 0.9 H), 2.27-2.04 (m, 1.2 H), 1.85 (dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1.4 H), 1.71 (ddd, $J = 13.5, 10.7, 2.5$ Hz, 1.4 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 147.5 und 147.2 (s), 145.2 und 145.0 (s), 132.6 (s), 132.5 und 131.9 (d), 126.6 (d), 124.0 und 123.3 (s), 121.8 und 120.1 (d), 116.5 (s), 111.3 und 111.2 (d), 88.7 und 88.4 (d), 62.8 (d), 61.4 und 58.4 (d), 55.8 (q), 50.0 (t), 47.9 (s), 45.9 (q), 36.9 (t), 32.0 und 31.7 (t)

Beispiel 113

[(±)-(4α,6α,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, 1-Methylepigalanthamin-12-carbonitril (Pi-19)



5

1-Methylepigalanthaminiumbromid wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthaminiumderivaten hergestellt, wobei sich jedoch kein Niederschlag bildete. Die Reaktionslösung wurde daher zur Trockene eingedunstet, der verbleibende Rückstand in Ether aufgenommen, abgesaugt und gewaschen. Das verbliebene Rohprodukt wurde nach NMR-

10 Analyse direkt in die folgende Reaktion eingesetzt.

500 mg (1.32 mmol)	1-Methylepigalanthaminiumbromid (LIII)
260 mg (3.96 mmol) = 3 eq.	Kaliumcyanid
50 ml	Wasser

15 Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (CHCl₃ : MeOH = 9:1).

Ausbeute: 220 mg (0.67 mmol = 51% d. Th.) weißer Schaum

C₁₉H₂₂N₂O₃ [326.39]

20

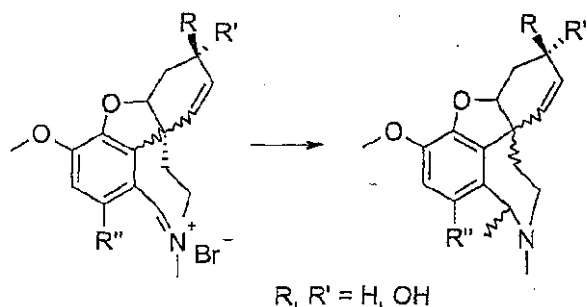
DC: R_f = 0.70/0.60 (Diastereomergemisch; CHCl₃ : MeOH = 9:1)

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.57 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.82 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.94 und 4.82 (s, 1 H), 4.74-4.55 (m, 1 H), 4.50 und 4.45 (m, 1 H), 3.87 und 3.84 (s, 3 H), 3.55-3.32 (m, 1 H), 3.05-2.68 (m, 2 H), 2.58 und 2.57 (s, 3 H), 2.33 und 2.30 (s, 3 H), 2.23-2.07 (m, 1 H), 1.93-1.63 (m, 2 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 146.0 (s), 145.8 (s), 144.5 (s), 144.1 (s), 135.0 (s), 133.0 (s), 132.2 (d), 131.7 (d), 129.5 (d), 128.5 (s), 127.6 (s), 127.1 (d), 122.4 (s), 122.2 (s), 116.4 (s), 114.8 (s), 113.9 (d), 113.8 (d), 88.5 (d), 88.4 (d), 63.0 (d), 62.6 (d), 57.2 (d), 56.4 (d), 56.0 (q), 55.8 (q), 50.7 (t), 50.0 (t), 48.4 (s), 47.3 (s), 46.7 (q), 36.9 (t), 34.1 (t), 31.7 (t), 19.8 (q), 18.8 (q)

30

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 12-Methylgalanthaminderivaten

(Beispiel 114-117)



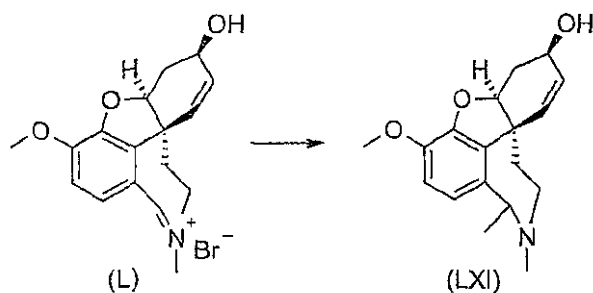
5

- 1 eq. Galanthaminiumderivat
 2-4 eq. Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)
 20 ml abs. Diethylether / 1 g Galanthaminiumderivat

- 10 Das gesamte Grignardreagens wurde unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt und anschließend das feste Galanthaminiumderivat ohne Lösungsmittel zugegeben. Nach der jeweils angegebenen Zeit wurde Diethylether zugefügt und eine bestimmte Zeit gerührt, wobei sich die feste Masse auflöste. Dann wurde mit Wasser hydrolysiert, die Reaktionslösung mit konz. Ammoniak basisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter
- 15 Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Beispiel 114

- 20 **[4 α S-(4 $\alpha\alpha$,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 12-Methylgalanthamin (Pi-4)**



2.00 g (5.46 mmol)

Galanthaminiumbromid (L)

- 152 -

6.70 ml (20.2 mmol) = 3.7 eq. Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)
 40 ml abs. Diethylether

Nach 40 min wurde das Lösungsmittel zugegeben und 5 h gerührt, bevor hydrolysiert wurde.

5

Ausbeute: 760 mg (2.52 mmol = 46% d. Th.) hellgelber Schaum

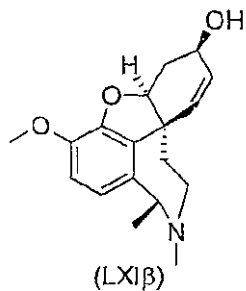
$C_{18}H_{23}NO_3$ [301.38]

10 DC: $R_f = 0.65$ (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)
 M.p.: 46-48°C

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.8 H), 6.65 (s, 0.2 H), 6.64 (s, 0.2 H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.8 H), 6.13 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.2 H), 6.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.8 H), 5.94 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 0.2 H), 4.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 0.8 H), 3.80 (s, 0.6 H), 3.78 (s, 2.4 H), 3.62 (ddd, $J = 14.6, 13.2, 1.0$ Hz, 0.8 H), 3.45 (d, 14.2 Hz, 0.2 H), 3.12 (dt, $J = 14.8, 3.3$ Hz, 0.2 H), 2.85 (td, $J = 15.5, 3.5$ Hz, 0.8 H), 2.76 (bs, 1 H), 2.63 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.2 H), 1.98 (dt, $J = 15.5, 2.3$ Hz, 0.8 H), 1.95 (dd, $J = 15.5, 2.3$ Hz, 0.2 H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2.4 H), 1.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.6 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 146.1 und 145.6 (s), 143.8 und 143.4 (s), 134.9 und 132.6 (s), 132.4 und 131.3 (s), 129.3 (d), 127.6 und 127.3 (d), 126.9 (d), 122.0 und 119.9 (d), 111.5 und 110.8 (d), 88.6 und 88.5 (d), 64.0 (d), 61.9 und 61.6 (d), 58.3 und 55.7 (q), 48.8 (s), 44.1 (t), 41.3 (q), 31.5 und 31.0 (t), 29.9 und 29.7 (t), 21.8 und 17.5 (q)

25 **Beispiel 115**

[4aS-(4a?,6?,8aR*,12R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (=12-Methylgalanthamin); (Hauptisomer)



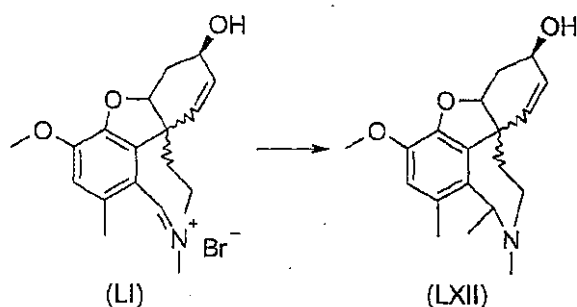
30

Das Isomerengemisch wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH), wobei ein reines Isomer erhalten werden konnte.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 5.94 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.08 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.88 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.62 (dd, J = 14.6, 13.2 Hz, 1 H), 2.85 (td, J = 15.5, 3.5 Hz, 1 H), 2.63 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.11 (dt, J = 13.3, 2.4 Hz, 1 H), 1.95 (ddd, J = 16.5, 5.0, 1.8 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.47 (dd, J = 13.3 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 146.2 (s), 143.5 (s), 135.1 (s), 131.4 (s), 129.4 (d), 127.4 (d), 122.2 (d), 111.6 (d), 88.8 (d), 64.0 (d), 61.8 (d), 55.8 (q), 48.9 (s), 44.2 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.8 (t), 21.9 (q)

Beispiel 116

[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-1,11,12-trimethyl-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1,12-Dimethylgalanthamin (Pi-21)



500 mg (1.31 mmol)

1.00 ml (3.00 mmol) = 2.3 eq.

15 ml

1-Methylgalanthaminiumbromid (LI)

Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)

absoluter Diethylether

Während der Eduktzugabe wurden 5 ml Diethylether zugefügt, um das Reaktionsgemisch rührbar zu halten. Nach Ende der Eduktzugabe (30 min) wurden weitere 10 ml Diethylether zugegeben. Nach 2.5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch hydrolysiert.

Ausbeute: 73 mg (0.23 mmol = 18% d. Th.)

C₁₉H₂₅NO₃ [315.41]

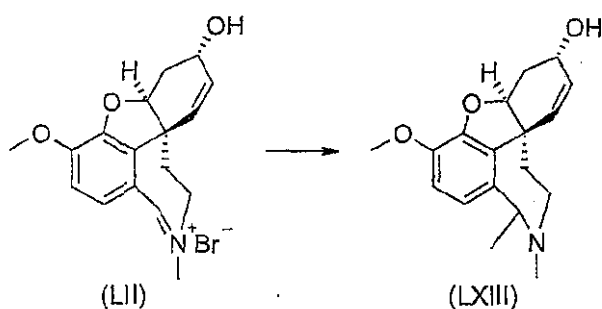
DC: $R_f = 0.50$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$)

M.p.: 45-50°C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl_3): δ 6.57 (s, 1 H), 6.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.95 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1 H), 4.59-4.44 (m, 1 H), 4.17-4.03 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75-3.55 (m, 1 H), 2.97-2.77 (m, 1 H), 2.73-2.55 (m, 1 H), 2.51 (s, 0.5 H), 2.46 (s, 2.5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.15-1.87 (m, 2 H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30-1.18 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl_3): δ 144.7 (s), 142.9 (s), 132.5 und 131.7 (s), 130.4 und 129.0 (s), 129.3 (d), 127.8 und 126.8 (s), 127.5 (d), 114.3 und 114.0 (d), 88.7 und 88.4 (d), 62.2 und 61.8 (d), 59.3 und 58.8 (d), 56.0 und 55.8 (q), 49.4 und 48.4 (s), 44.3 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.9 (t), 19.7 und 19.2 (q), 18.8 (q)
- 10 und 48.4 (s), 44.3 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.9 (t), 19.7 und 19.2 (q), 18.8 (q)

Beispiel 117

- 15 **[4aS-(4aa,6a,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 12-Methylepigalanthamin (Pi-22)**



- 300 mg (0.82 mmol) Epigalanthaminiumbromid (LII)
- 20 1.00 ml (3.00 mmol) = 3.70 eq. Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)

Das Grignardreagens wurde über 30 min zugegeben, anschließend 5 ml Ether zugefügt. Nach 20 min wurden weitere 15 ml Ether zugegeben und nach 3 h hydrolysiert.

- 25 Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$).

Ausbeute: 60 mg (0.20 mmol = 24% d. Th.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301.39]

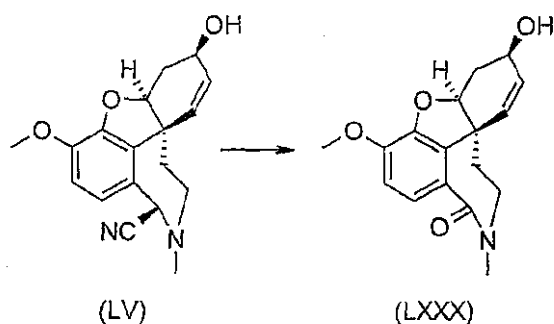
DC: $R_f = 0.78$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.70-4.57 (m, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 3.93-3.82 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (t, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 2.94-2.67 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.20 (td, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1 H), 1.69 (ddd, $J = 13.6, 10.6, 2.0$ Hz, 1 H), 1.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.59-1.44 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 147.0 (s), 143.2 (s), 134.5 (s), 131.3 (d), 131.1 (s), 128.9 (d), 121.5 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 64.1 (d), 62.7 (d), 55.6 (q), 48.6 (s), 44.4 (t), 41.2 (q), 32.0 (t + t), 21.8 (q)

10

Beispiel 118

[4aS-(4 α a,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12(11H)-on (MH-128)



15

200 mg (0.64 mmol)

0.64 ml (0.64 mmol)

5 ml

Galanthamin-12-carbonitril (LV)

Natriumtrimethylsilanolat (1 M in CH_2Cl_2)

absolutes Tetrahydrofuran

20

Die Edukte wurden unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur 72 h gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete, der abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet wurde.

Ausbeute: 177 mg (0.59 mmol = 92% d. Th.) hellgelbes Pulver

25

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ [301.35]

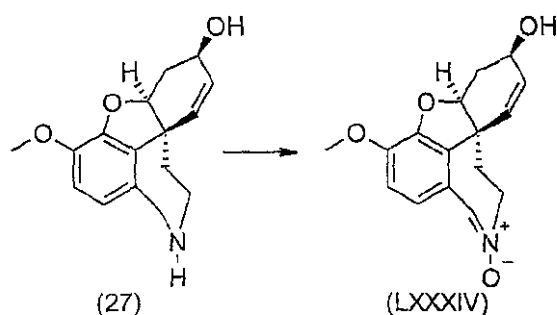
DC: $R_f = 0.65$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

M.p.: 251-255°C

- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.87 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.74 (bs, 1 H), 4.13 (dt, J = 10.1, 4.8 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (dt, J = 14.1, 2.1 Hz, 1 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.71 (dt, J = 15.7, 1.7 Hz, 1 H), 2.31 (dt, J = 14.1, 3.9 Hz, 1 H), 2.06 (ddd, J = 15.7, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 1.83 (dt, J = 14.6, 2.5 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (s), 146.9 (s), 145.1 (s), 131.7 (s), 131.6 (d), 125.2 (d), 124.4 (d), 123.4 (s), 111.9 (d), 89.2 (d), 61.0 (d), 55.8 (q), 49.5 (t), 48.0 (s), 38.3 (t), 34.9 (q), 29.3 (t)

Beispiel 119

- 10 [4aS-(4αα,6β,8αR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid (MH-142)



15	4.25 g (15.55 mmol) 85 mg (0.77 mmol) = 5% 70 ml	Demethylgalanthamin (27) Selenoxid 10% wäßrige H ₂ O ₂ -Lösung (35%) in Aceton (Oxidationslösung)
- 20 Demethylgalanthamin wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in der Oxidationslösung gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurde SeO₂ zugegeben und zuerst 20 min bei 0°C und dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel, der abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum abdestilliert und die verbleibende wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die
- 25 gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, wobei ein Niederschlag ausfiel, der als zweite Fraktion gewonnen werden konnte. Durch wiederholtes Einengen des Filtrats und Aufnehmen in Aceton konnten weitere Fraktionen gewonnen werden.

Ausbeute: 3.53 g (12.29 mmol = 79% d. Th.) weißes Pulver

$C_{16}H_{17}NO_4$ [287.31]

5

DC: $R_f = 0.42$ [$CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% konz. NH_4OH]

M.p.: 232-233°C ($CHCl_3$); ab 215°C Abgabe einer Flüssigkeit

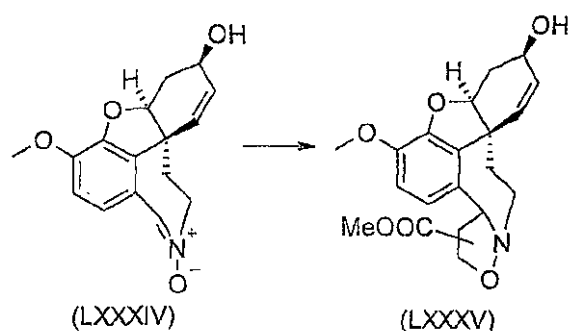
$C_{16}H_{17}NO_4 \times 0.2 H_2O$ [290.91]

10		% C	% H	% N
	berechnet	66.06	6.03	4.81
	gefunden	66.11	6.05	4.73

^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.82 (s, 1 H), 6.90 (s, 2 H), 5.81 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1 H), 5.54 (d, $J =$
 15 10.1 Hz, 1 H), 4.64 (bs, 1 H), 4.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.14-4.02 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.39-1.99 (m, 4 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 146.1 (s), 144.6 (s), 134.6 (d), 131.8 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 122.4 (d), 118.3 (s), 112.6 (d), 86.7 (d), 61.8 (d), 59.1 (t), 55.7 (q), 45.3 (s), 34.2 (t), 29.7 (t)

Beispiel 119

20 [4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14H-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13(bzw. 14)-carbonsäure, methylester (MH-143)



25

175 mg (0.61 mmol)	Galanthaminnitron (LXXXIV)
0.05 ml (0.61 mmol)	Acrylsäuremethylester
6 ml	absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 48 h unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ konz. NH}_4\text{OH}$).

- 5 Ausbeute: 225 mg (0.60 mmol $\approx 99\%$ d. Th.) hellbraunes, glasartig erstarrendes Öl

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [373.40]

DC: $R_f = 0.74$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ konz. NH}_4\text{OH}$)

10

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ [382.40]

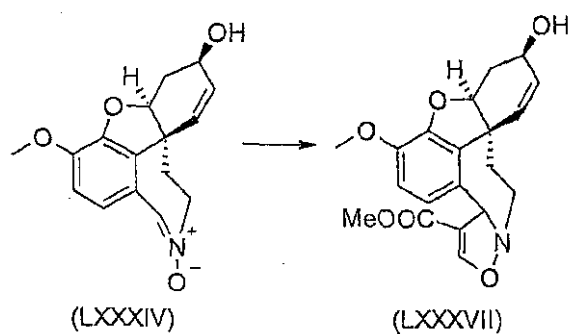
	% C	% H	% N
berechnet	62.82	6.33	3.66
gefunden	62.88	6.17	3.65

15

Gemisch aus Stereo- und Regioisomeren. Die genauere Behandlung der Spektren findet sich in Kapitel 2.2, Strukturaufklärungen

Beispiel 120

- 20 **[4 α S-(4 $\alpha\alpha$,6 β ,8 α R*,14 α S*)]-4 α ,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14 α H-benzofuro[3 α ,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-carbonsäure, methylester (MH-145)**



- 25 200 mg (0.70 mmol) Galanthaminnitron (LXXXIV)
 0.06 ml (0.70 mmol) Acetylen-carbonsäuremethylester (Propiolsäuremethylester)
 5 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 10 min unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, wobei sich die

Lösung schon beim Aufwärmen orange färbte, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl_3 : MeOH = 9:1). Der ölige Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert, wobei gelbe Nadeln gewonnen werden konnten.

- 5 Ausbeute: 261 mg (0.70 mmol = 100% d. Th.) hellgelbe Nadeln

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ [371.39]

DC: $R_f = 0.73$ (CHCl_3 : MeOH = 9:1)

- 10 M.p.: 151-154°C

	% C	% H	% N
berechnet	64.68	5.70	3.77
gefunden	64.59	5.89	3.67

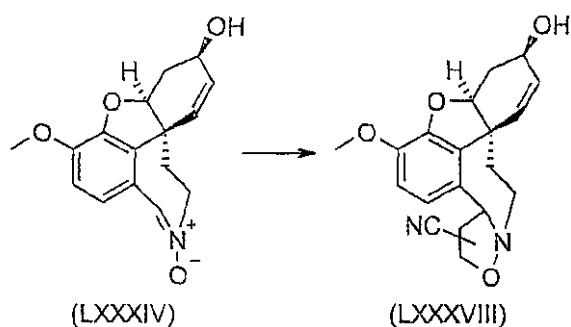
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (s, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.96-5.77 (m, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.10 (bs, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.59 (ddd, $J = 14.3, 6.8, 3.8$ Hz, 1 H), 3.30 (ddd, $J = 12.9, 9.3, 3.4$ Hz, 1 H), 2.64 (dd, $J = 15.7, 3.7$ Hz, 1 H), 2.15 (td, $J = 7.7, 3.4$ Hz, 1 H), 2.01 (ddd, $J = 15.6, 5.3, 1.9$ Hz, 1 H), 1.54 (ddd, $J = 15.6, 6.7, 3.5$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 163.9 (s), 154.6 (d), 146.8 (s), 145.1 (s), 133.3 (s), 130.3 (d), 126.9 (d), 125.3 (s), 123.3 (d), 111.3 (d), 109.9 (s), 89.1 (d), 68.7 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 52.4 (t), 51.4 (q), 47.2 (s), 29.2 (t), 28.0 (t)

- 20

Beispiel 121

- 25 [4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14H-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13(bzw. 14)-carbonitril (MH-146)



200 mg (0.70 mmol)

Galanthaminnitron (LXXXIV)

- 160 -

0.05 ml (0.70 mmol) Acrylnitril
5 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 2 h unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, dann das
5 Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt
(CHCl₃ : MeOH = 9:1).

Ausbeute: 230 mg (0.68 mmol = 97% d. Th.) hellgelbes Öl

10 C₁₉H₂₀N₂O₄ [340.38]

DC: R_f = 0.74 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

C₁₉H₂₀N₂O₄ x 0.2 H₂O [343.98]

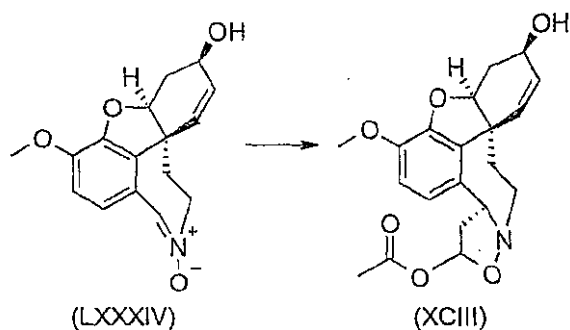
15	% C	% H	% N
berechnet	66.34	5.98	8.14
gefunden	66.22	6.03	7.86

Gemisch aus 4 Stereo- und Regioisomeren. Die genauere Behandlung der Spektren findet sich in
20 Kapitel 2.2, Strukturaufklärungen

Beispiel 122

[4aS-(4aα,6β,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-6,13-diol, 13-acetat (MH-153)

25



200 mg (0.70 mmol) Galanthaminnitron (LXXXIV)
0.24 ml (2.10 mmol) = 4 eq. Essigsäurevinylester

5 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 4 Tage unter N₂-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, wobei jeden Tag 1 eq. Essigsäurevinylester zugegeben wurde. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃ : MeOH = 9:1). Das gereinigte Öl wurde aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 256 mg (0.69 mmol = 98% d. Th.) beige Kristalle

10 C₂₀H₂₃NO₆ [373.41]

DC: R_f = 0.70 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 132-134°C

15 C₂₀H₂₃NO₆ x 0.6 H₂O [384.21]

	% C	% H	% N
berechnet	62.52	6.35	3.65
gefunden	62.59	6.12	3.61

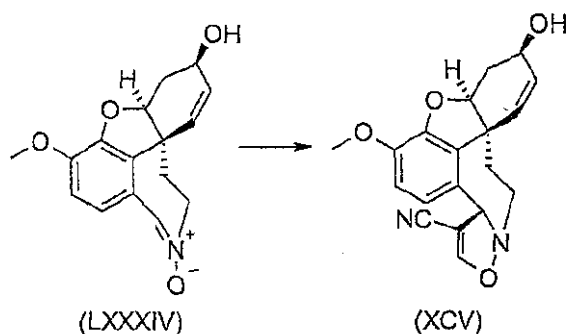
20

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.76 und 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.68 und 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.08-5.91 (m, 1 H), 4.60 und 4.50 (bs, 1 H), 4.32 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (dd, J = 19.1, 9.8 Hz, 1 H), 3.22 (ddd, J = 10.0, 6.8, 2.8 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J = 12.3, 5.8 Hz, 1 H), 2.78-2.57 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.07-1.79 (m, 2 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (s), 145.8 (s), 143.8 (s), 134.1 (s), 129.8 (d), 128.0 und 127.7 (d), 127.0 (s), 118.7 und 118.5 (d), 111.4 und 110.9 (d), 95.3 und 94.5 (d), 88.7 und 88.2 (d), 61.4 (d + d), 55.7 und 55.5 (q), 54.5 (t), 47.3 (s), 41.7 (t), 29.7 (t), 29.3 (t), 21.0 und 20.9 (q)

25

30 Beispiel 123

[4aS-(4aα,6β,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-carbonitril (MH-159)



500 mg (1.74 mmol) Galanthaminnitron (LXXXIV)

90 mg (1.74 mmol) Acetylenecarbonitril

5 10 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 7 Tage unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbte, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert, abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und
 10 aus dem Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) eine 2. Produktfraktion gewonnen.

Ausbeute: 570 mg (1.68 mmol = 97% d. Th.) farblose Kristalle

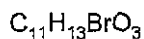
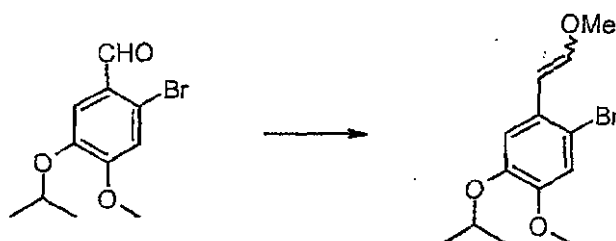
15 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ [338.37]

DC: $R_f = 0.60$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

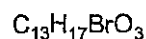
M.p.: 137-139°C

20		% C	% H	% N
	berechnet	67.45	5.36	8.28
	gefunden	67.17	5.41	8.19

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.54 (s, 1
 25 H), 4.52 (bs, 1 H), 4.11 (bs, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75-3.59 (m, 1 H), 3.42-3.25 (m, 1 H), 2.64 (dd, $J =$
 15.9, 3.2 Hz, 1 H), 2.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 2.11-1.94 (m, 2 H), 1.71-1.52 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz,
 CDCl_3): δ 156.5 (d), 147.1 (s), 145.5 (s), 132.7 (s), 129.6 (d), 127.9 (d), 123.8 (s), 120.8 (d), 114.0 (s),
 111.7 (d), 88.9 (d), 88.6 (s), 68.4 (d), 61.3 (d), 55.9 (q), 52.5 (t), 47.2 (s), 29.3 (t), 28.3 (t)

Beispiel 125:**Schritt 1:****1-Brom-5-methoxy-2-(2-methoxyethen-1-yl)-4-(1-methylethoxy)benzol**

273.14 g/mol



301.18 g/mol

5

Zu einer Suspension von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (50.0 g, 152 mmol) in absolutem THF (330 ml) wird unter Eiskühlung Kaliumtertiärbutylat (20.5 g, 183 mmol) zugegeben. Nach 15 min wird portionweise 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd (33.1 g, 121 mmol) zugegeben.

10

Nach 15 min wird der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Wasser (300 ml) und Ether (300 ml) verteilt. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand (37.3 g) mittels MPLC (Petrolether:Essigsäureethylester = 2 : 1, Fluß 70 ml/min) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (32.5 g, 85%).

15

Schmelzpunkt: 43-45°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 2 : 1 R_f = 0.75

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H); 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, J = 12.7 Hz, 1H_{trans}), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H_{cis}),

20

5.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H_{trans}), 5.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H_{cis}), 4.49 (Septett, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H_{trans}), 3.70 (s, 3H_{cis}), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H);

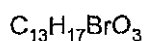
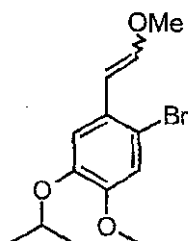
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 149.2 und 149.6 (s), 147.6 und 148.9 (s), 146.0 und 146.7 (d), 127.5 und 128.4

(s), 115.7 und 117.2 (d), 113.6 und 116.2 (d), 113.3 und 113.7 (s), 103.8 und 104.2 (d), 71.5 und 71.9 (d), 56.1 und 56.4 (q), 56.0 und 60.6 (q), 21.9 und 22.0 (q)

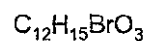
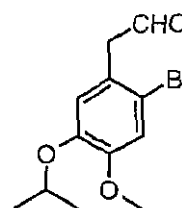
25

Schritt 2:**2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd**

- 164 -



301.18 g/mol



287.16 g/mol

1-Brom-5-methoxy-2-(2-methoxyethen-1-yl)-4-(1-methylethoxy)benzol (20.0 g, 66.4 mmol) werden in Tetrahydrofuran (250 ml) / 2N HCl (10 ml) drei Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

5

Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt, die wäßrige Phase mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 150 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Nach Eindampfen erhält man das Produkt als gelbes Öl (18.7 g, 98%).

10

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1 R_f = 0.77

^1H : NMR (CDCl_3) δ 9.71 (t, J = 1.71 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.49 (Septett, J = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (d, J = 1.71 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H);

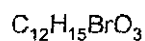
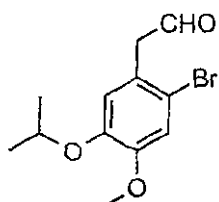
15

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 191.8 (d), 146.6 (s), 145.1 (s), 125.4 (s), 118.1 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 49.8 (t), 21.8 (q)

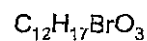
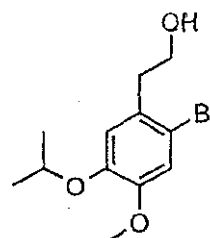
Schritt 3:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolethanol

20



287.16 g/mol



289.17 g/mol

2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxybenzaldehyd (2.60 g, 9.05 mmol) werden bei 15°C innerhalb von 30 min zu einer Suspension von Natriumborhydrid (0.341 g, 9.05 mmol) in absolutem Ethanol (40 ml) zugegeben und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

- 5 Der Ethanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) getrocknet und filtriert. Nach Eindampfen erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (2.60 g, 99%).

DC: PE : EE = 9 : 1, 0.25

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 149.7 (s), 146.4 (s), 129.6 (s), 118.5 (d), 116.3 (d), 114.8 (s), 71.8 (d), 62.2 (t), 56.1 (q), 38.8 (t), 21.9 (q)

MT-163 JOS 1682

C₁₂H₁₇BrO₃

Berechnet: C, 49.84; H, 5.93

20 Gefunden: C, 49.69; H, 5.79

Schritt 4:

1-Brom-2-(2-iodethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzol



C₁₂H₁₇BrO₃

289.17 g/mol

C₁₂H₁₆BrIO₂

399.07 g/mol

25

Triphenylphosphin (24.7 g, 94.0 mmol), Imidazol (12.8 g, 188.0 mmol) und Iod (23.06 g, 90.9 mmol) werden in absolutem CH₂Cl₂ (150 ml) eine Stunde bei 15°C gerührt.

- 30 2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxybenzoethanol (18.0 g, 62.2 mmol) in absolutem CH₂Cl₂

(100 ml) werden bei dieser Temperatur innerhalb von 10 min zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat mit Wasser (1 x 200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumthiosulfatlösung (1 x 200 ml), Wasser (1 x 200 ml), Kupfersulfatlösung (1 x 200 ml), Wasser (1 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (1000 g Kieselgel/Petrolether : Essigsäureethylester = 96 : 4) erhält man das Produkt in Form farbloser Nadeln (19.0 g, 77%).
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.49 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 150.0 (s), 146.5 (s), 131.7 (s), 118.0 (d), 116.3 (d), 114.3 (s), 71.8 (d), 56.1 (q), 40.0 (t), 22.0 (q), 4.2 (t)

MT-164 JOS 1704

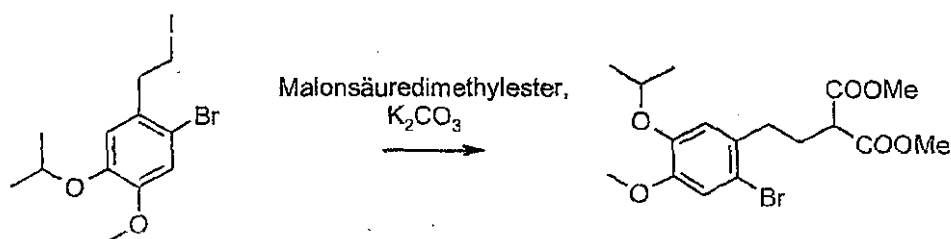
C₁₂H₁₆BrIO₂

Berechnet: C, 36.12; H, 4.04

Gefunden: C, 36.38; H, 3.91

Schritt 5:

2-[2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester



C₁₂H₁₆BrIO₂

399.07 g/mol

C₁₇H₂₃BrO₆

403.27 g/mol

1-Brom-2-[2-iodoethyl]-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.0 g, 45.1 mmol), Kaliumcarbonat (32.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) und Malonsäuredimethylester (50.0 g, 378 mmol) werden in absolutem DMF (200 ml) 12 Stunden bei 80°C gerührt.

Das Gemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (300 ml) und Ether (300 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 150 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert, der nach

5 Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand durch Destillation von überschüssigem Malonester befreit (160°C/15 mbar) und mittels Kugelrohrdestillation (170°C/0,06 mbar) gereinigt, wodurch man das Produkt als farbloses Öl erhält (18,9 g, 72%).

¹H: NMR (CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.49 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.18 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.34 d, J = 6.3 Hz, 6H);

10 ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.6 (s), 149.7 (s), 146.6 (s), 131.7 (s), 117.8 (d), 116.3 (d), 114.6 (s), 71.8 (d), 56.2 (q), 52.5 (q), 50.9 (d), 33.1 (t), 29.0 (t), 22.0 (q)

MT-165 JOS 1771

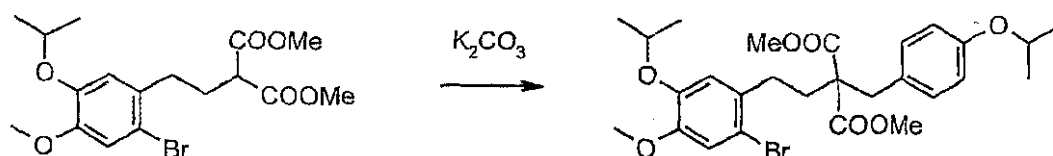
C₁₇H₂₃BrO₆

15 Berechnet: C, 50.63; H, 5.75

Gefunden: C, 50.87; H, 5.62

Schrift 6:

20 2-[2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]-2-[4-(1-methylethoxy)phenylmethyl]propandisäuredimethylester



C₁₇H₂₃BrO₆

403.27 g/mol

C₂₇H₃₅BrO₇

551.48 g/mol

1-Brom-2-(2-iodethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.0 g, 45.1 mmol), Kaliumcarbonat (32.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) und (50.0 g, 378,4 mmol) Malonsäuredimethylester werden (200 ml) wasserfreiem DMF 12 Stunden bei 80°C gerührt.

Das Gemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zwischen 300 ml Wasser und 300 ml Ether verteilt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 50 ml extrahiert, die vereinigten organischen Phasen viermal mit je 150 ml Wasser und einmal mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und das

Lösungsmittel abgezogen. Überschüssiger Malonsäuredimethylester wird durch Destillation (160°C/15 mbar) abgetrennt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation (170°C/0,06 mbar) gereinigt, wodurch man das Produkt in Form eines farblosen Öls erhält (18.9 g, 72%).

5 MT-166 JOS 1694

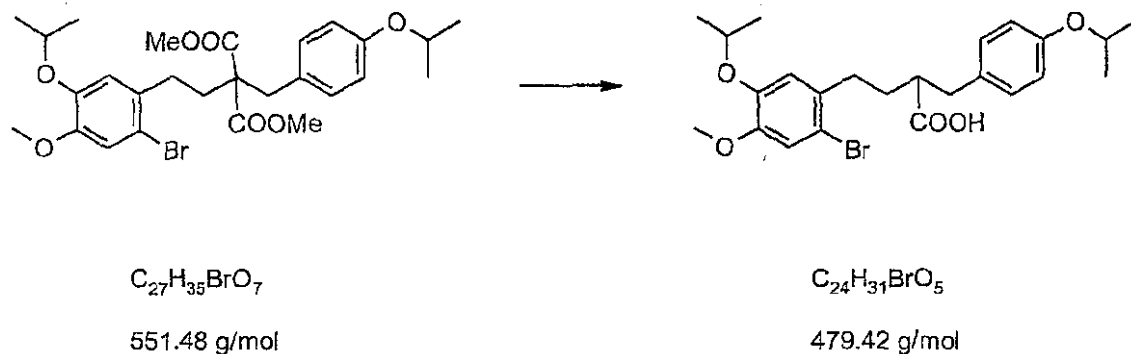
$C_{27}H_{35}BrO_7$

Berechnet: C, 58.81; H, 6.40

Gefunden: C, 59.03; H, 6.24

10 **Schritt 7:**

4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäure



15

2-[2-[2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxyphenyl]ethyl]-2-[4-(1-methylethoxy)phenylmethyl]propandisäuredimethylester (18.1 g, 32.8 mmol) und Kaliumhydroxid (17.5 g, 312 mmol) werden in einem Gemisch aus Ethanol (100 ml) und Wasser (20 ml) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

20

Das Reaktionsgemisch wird mit konzentrierter Salzsäure bis auf einen pH von 1 angesäuert und eine Stunde unter Rückfluß gehalten.

25

Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird im Kugelrohr 30 min bei 160°C am Hochvakuum decarboxyliert und anschließend bei 210°C/0.008 mbar destilliert. Auf diese Weise wird das

30

Produkt in Form farbloser Kristalle (13.3 g, 84%) erhalten.

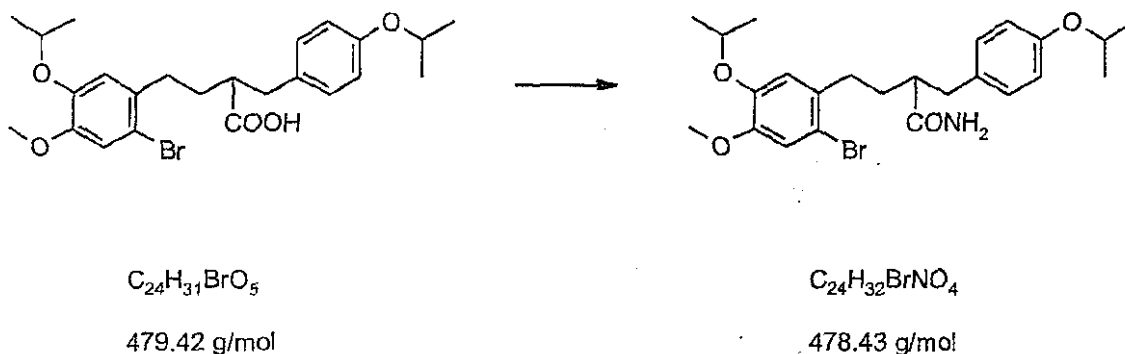
^1H : NMR ($CDCl_3$) δ 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.60-4.39

(m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09-2.58 (m, 5H), 2.09-1.72 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 181.0 (s), 156.2 (s), 149.3 (s), 146.3 (s), 132.3 (s), 130.7 (s), 129.6 (d), 117.6 (d), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.3 (s), 71.6 (d), 69.6 (d), 55.9 (q), 46.7 (d), 37.0 (t), 33.1 (t), 31.7 (t), 21.8 (q).

5 **Schritt 8:**

4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäureamid



10

Zu 4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäure (24.0 g, 50.1 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (200 ml) wird Oxalsäuredichlorid (15 ml) bei 0°C innerhalb von 15 min zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

15

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in absolutem THF (100 ml) aufgenommen und bei 0°C zwei Stunden lang Ammoniak eingeleitet. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt und auf Wasser (1000 ml) gegossen.

20 Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (4 x 500 ml) digeriert. Auf diese Art wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (19.9 g, 83%) erhalten.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.00 (b, 1H), 5.55 (b, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96-2.52 (m, 4H), 2.51-2.28 (m, 1H), 2.03-1.60 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 12H);

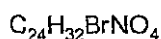
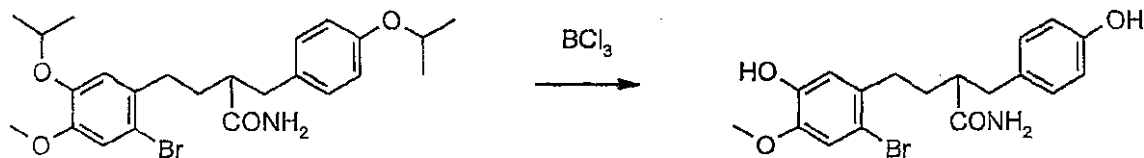
25 ^{13}C NMR (CDCl_3): 177.4 (s), 156.2 (s), 149.2 (s), 146.4 (s), 132.7 (s), 131.1 (d), 129.7 (d), 117.5 (s), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.4 (d), 71.6 (d), 69.6 (d), 56.0 (q), 48.6 (d), 38.0 (t), 33.3 (t), 32.5 (t), 21.9 (q).

MT-168 JOS 1770

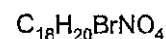
$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BrNO}_4$

30 Berechnet: C, 60.25; H, 6.74; N, 2.93

Gefunden: C, 60.15; H, 6.55; N, 2.77

Schritt 9:**4-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxy)- α -(4-hydroxyphenylmethyl)-benzolbutansäureamid**

478.43 g/mol

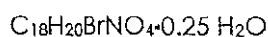


394.27 g/mol

- 5 4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäureamid (10.0 g, 20.9 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (150 ml) wird bei -78°C Bortrichlorid (45 ml, 1.6 M in CH_2Cl_2) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt.

- 10 Man versetzt mit Wasser (400 ml) und destilliert das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, wobei das Rohprodukt kristallin ausfällt, das abfiltriert und mit Wasser (6 x 200 ml) und Diisopropylether (2 x 40 ml) digeriert wird. Dabei erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (7.11 g, 86%).

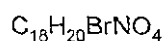
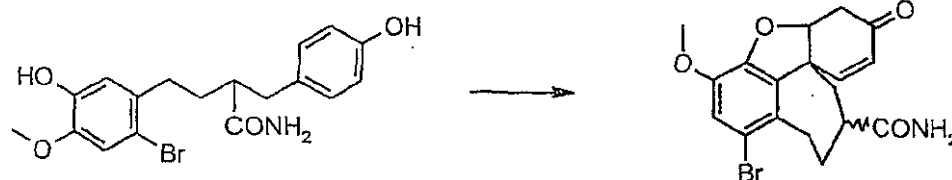
- 15 MT-171 JOS 1714



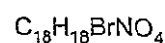
Berechnet: C, 54.22; H, 5.18; N, 3.51

Gefunden: C, 54.05; H, 4.95; N, 3.54

- 20 **Schritt 10:**

1-Brom-4 α ,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid (SPH-1478)

394.27 g/mol



392.25 g/mol

α -[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzylbutansäureamid (3,00 g, 7.61 mmol) werden in Chloroform (300 ml) suspendiert und mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat (III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 ml, zehnpromig) versetzt.

5

Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 min heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (2 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Kieselgel) und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbiger Kristalle (179 mg, 6%).

10

DC: Essigsäureethylester, $R_f = 0.6$

15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.95 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.70 (b, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.82 – 2.57 (m, 3H), 2.48 – 2.15 (m, 2H), 2.12 – 1.62 (m, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 196.7 (s), 178.2 (s), 147.3 (d), 145.6 (s), 143.9 (s), 132.5 (s), 131.4 (s), 127.5 (d), 117.0 (s), 114.8 (d), 88.3 (d), 53.5 (q), 49.7 (s), 43.7 (d), 40.9 (t), 39.7 (t), 38.0 (t), 32.1 (t);

20

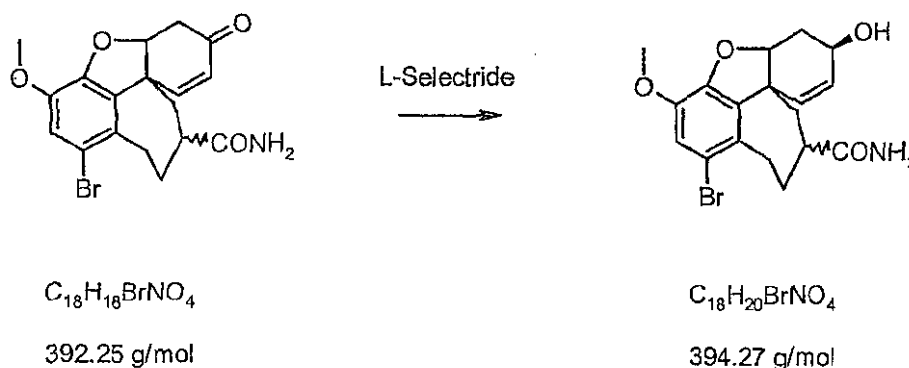
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 193.8 (s), 176.7 (s), 146.7 (d), 143.5 (s), 143.2 (s), 131.0 (s), 129.9 (s), 127.7 (d), 116.5 (s), 115.1 (d), 87.6 (d), 56.1 (q), 49.1 (s), 44.2 (d), 39.4 (t), 37.0 (t), 32.0 (t), 31.7 (t)

Beispiel 126:

1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

25

benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid (SPH-1479)



Zu einer Suspension von 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxo-6H-

30

benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid (160 mg, 0.41 mmol) in absolutem THF (5 ml) wird bei 0°C L-Selectride[®] (2.0 ml, 2.0 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 min zugegeben

und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (2 ml) und verteilt zwischen Wasser (10 ml) und Essigsäureethylester (10 ml), extrahiert die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 ml), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 ml), Wasser (2 x 10 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 ml), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (137 mg, 85%).

10 MT-194 JOS 1712



Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.55; H, 5.22; N, 3.34

15 DC: Essigsäureethylester, $R_f = 0.5$

^1H NMR (MeOH- d_4): δ 6.99 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 19.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.53 (m, 3H);

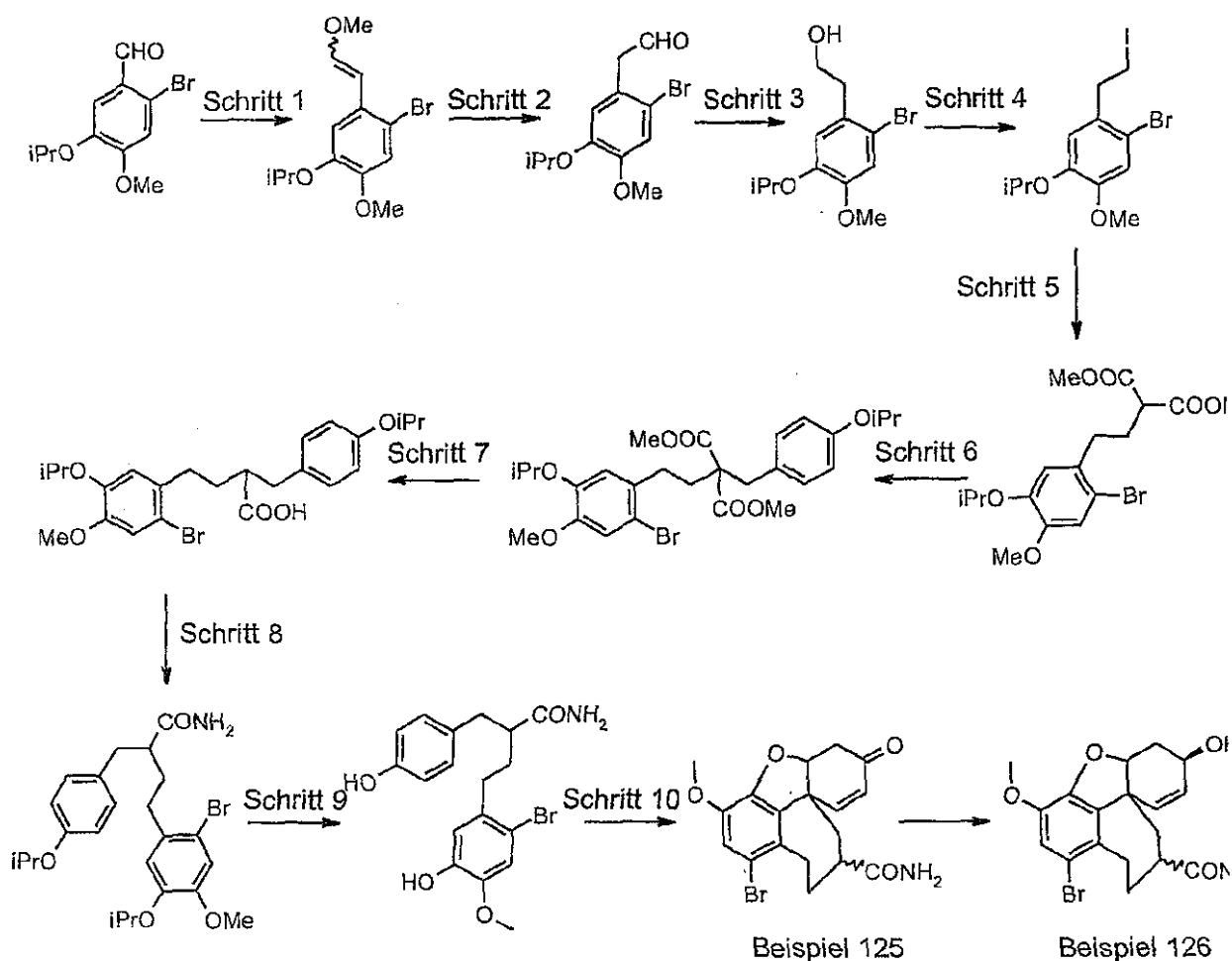
20 ^{13}C NMR (MeOH- d_4): δ 181.6 (s), 148.1 (s), 145.4 (s), 135.4 (s), 132.3 (s), 129.5 (d), 128.7 (d), 117.8 (d), 115.4 (s), 89.0 (d), 70.3 (d), 62.6 (d), 57.2 (q), 45.7 (s), 42.5 (t), 33.5 (t), 33.1 (t), 31.9 (t)

25

30

35

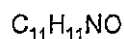
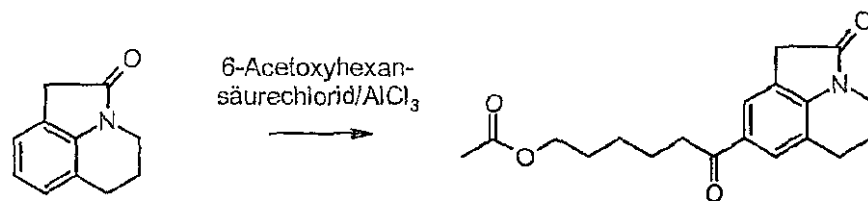
Schema zu Beispiel 125 und 126



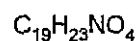
5 Beispiel 127

Stufe 1

5-(6-Acetoxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on



173.22 g/mol



329.40 g/mol

- 10 Zu einer Suspension von wasserfreiem Aluminiumchlorid (61.5 g, 461.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (500 mL) wird 6-Acetoxyhexansäurechlorid (16.7 g, 86.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (50 mL) bei

0°C innerhalb von 10 Minuten zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (10.0 g, 57.7 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (100 mL) wird innerhalb von 15 Minuten bei 0°C zugetropft, dann wird auf Siedetemperatur erhitzt und 30 Minuten gerührt. Man kühlt auf 0°C ab, hydrolysiert mit Eis und verteilt zwischen Wasser (300 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL). Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N Salzsäure (2 x 250 mL), Wasser (2 x 250 mL), halbkonzentrierter wäßriger Na₂CO₃-Lösung (2 x 250 mL), konzentrierter wäßriger Na₂CO₃-Lösung (2 x 250 mL) und konzentrierter Kochsalzlösung (1 x 250 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol (150 mL) erhält man das Produkt in Form hellgelber Kristalle (14.3 g, 75.5 %).

MT-304 JOS 1675

C₁₉H₂₃NO₄

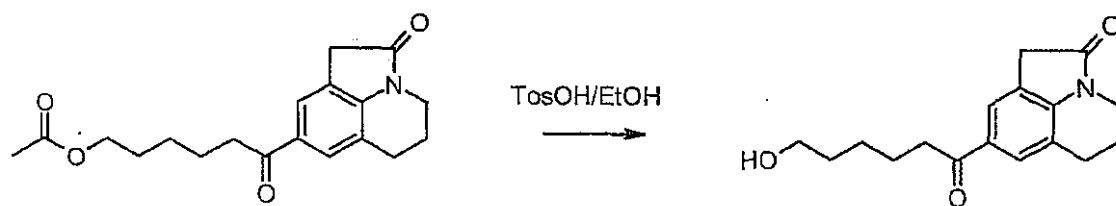
Berechnet: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25

Gefunden: C, 69.27; H, 6.99; N, 4.25

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.72 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 5H), 1.85 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.30 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.9 (s), 174.2 (s), 171.1 (s), 145.5 (s), 131.3 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 64.3 (t), 38.9 (t), 38.0 (t), 36.1 (t), 28.5 (t), 25.7 (t), 24.4 (t), 24.1 (t), 21.0 (q), 20.9 (t)

Stufe 2 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on



C₁₉H₂₃NO₄

329.40 g/mol

C₁₇H₂₁NO₃

287.36 g/mol

5-(6-Acetyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (10.0 g, 30.6 mmol) wird in wasserfreiem Ethanol (150 mL) suspendiert, mit katalytischen Mengen 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat versetzt und fünf Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittelvolumen wird auf ein Drittel eingengt und das Produkt in Form hellgelber Nadeln (8.22 g, 93.5 %) durch Kristallisation bei – 20°C gewonnen.

MT-305 JOS 1672

 $C_{17}H_{21}NO_3$

Berechnet: C, 71.06; H, 7.37; N, 4.87

Gefunden: C, 71.30; H, 7.37; N, 4.87

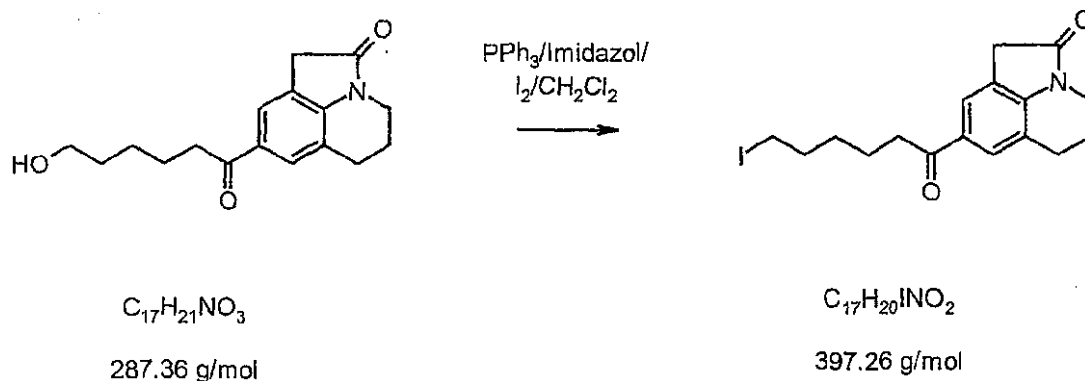
5

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.67 (s, 2H), 3.80 – 3.52 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.97 – 2.66 (m, 4H), 2.08 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.26 (m, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 199.3 (s), 174.2 (s), 145.4 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 62.3 (t), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.3 (t), 25.4 (t), 24.3 (t), 24.1 (t), 20.8 (t)

10

Stufe 3 5-(6-Iod-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on



15 Triphenylphosphin (2.02 g, 7.74 mmol), Iod (3.08 g, 12.12 mmol) und Imidazol (0.618 g, 9.08 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (30 mL) 30 Minuten bei 15°C gerührt.

5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (2.0 g, 6.96 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 mL) wird innerhalb von 5 Minuten bei dieser Temperatur zugetropft, dann wird 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

20

Man versetzt mit halbgesättigter Natriumsulfit-Lösung (50 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 , wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (2 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und

25 kristallisiert das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt aus Methanol (10 mL) um.

Variante A:

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform) gereinigt, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.44 g, 88.3 %) erhalten wird.

30

Variante B:

Der Rückstand wird ein weiteres Mal aus Methanol (10 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.28 g, 82.4 %) erhalten wird.

5 MT-308

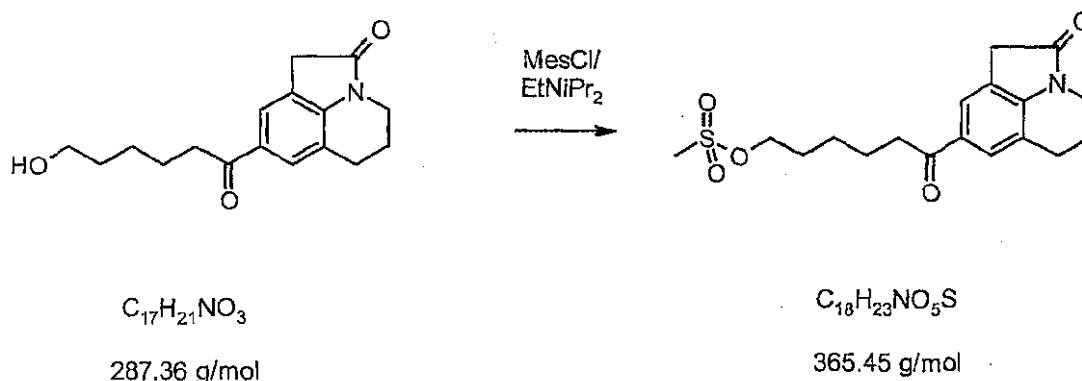
JOS 1670 $C_{17}H_{20}NO_2$

Berechnet: C, 51.40; H, 5.07; N, 5.53

Gefunden: C, 51.56; H, 4.97; N, 3.46

- 10 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.70 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.12 – 1.61 (m, 6H), 1.57 – 1.36 (m, 2H);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 198.7 (s), 174.1 (s), 145.5 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 38.8 (t), 37.9 (t), 36.0 (t), 33.2 (t), 30.1 (t), 24.0 (t), 23.3 (t), 20.9 (t), 6.6 (t)

15 Stufe 4 5-(6-Methylsulfonyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on



- Zu 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (1.0 g, 3.48 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (560 mg, 4.35 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 mL) wird innerhalb von 5 Minuten Methansulfonsäurechlorid (458 mg, 4.00 mmol) bei 15°C zugetropft, dann wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

- Man versetzt mit Wasser (20 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (1 x 10 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und digeriert das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt mit Diisopropylether (10 mL), wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (1.17g, 92.2 %) erhalten wird.

- 30 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.70 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s,

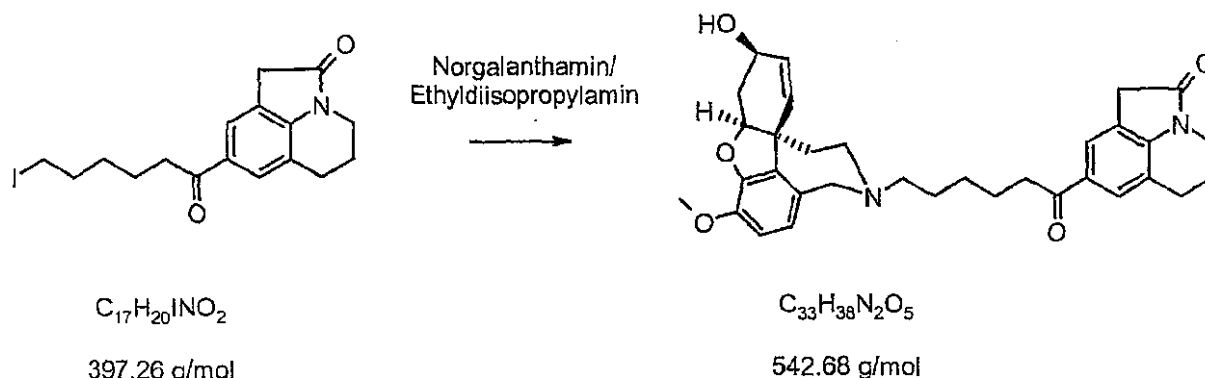
3H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.92 (m, 5H), 1.90 – 1.64 (m, 4H), 1.60 – 1.37 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.7 (s), 174.2 (s), 145.6 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 123.0 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 69.8 (t), 38.8 (t), 37.8 (t), 37.3 (q), 36.1 (t), 28.9 (t), 25.1 (t), 24.3 (t), 23.7 (t), 20.9 (t)

5

Stufe 5

5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (SPH-1500)



10

Norgalanthamin (1.13 g, 1.64 mmol), 5-(6-iodo-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (1.50 g, 3.75 mmol) und N-Ethylidisopropylamin (1.46 g, 11.3 mmol) werden in absolutem Chloroform (20 mL) 54 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

15

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.31 g, 64.3 %) erhalten wird.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.63 (s, 2H), 6.68 – 6.46 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.35 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 6.67 (m, 4H), 2.66 – 2.29 (m, 4H), 2.15 – 1.84 (m, 4H), 1.82 – 1.11 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.1 (s), 174.1 (s), 145.6 (s), 145.3 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 131.2 (s), 129.3 (s), 127.7 (d), 127.4 (d), 126.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 121.7 (d), 119.4 (s), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.6 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.2 (t), 48.2 (s), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 27.1 (t), 26.9 (t), 24.3 (t), 24.2 (t), 20.8 (t)

25

Stufe 6

5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on Fumarat (SPH-1499)

30

Die Fällung des Fumarats erfolgte analog Beispiel 4.

MT-311 JOS 1762

$C_{37}H_{42}N_2O_9 \cdot H_2O$

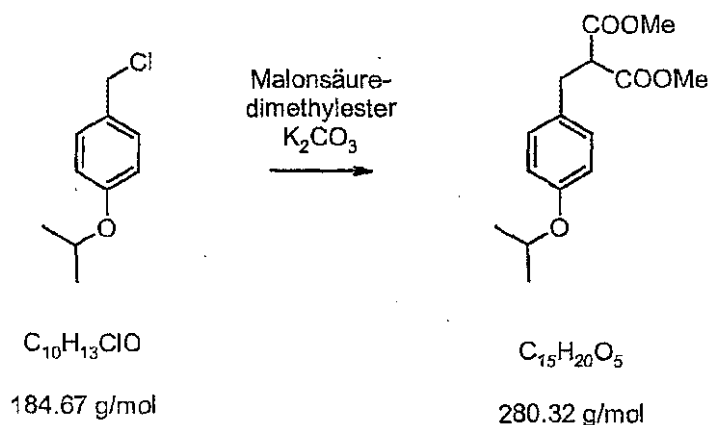
5 Berechnet: C, 65.67; H, 6.55; N, 4.14

Gefunden: C, 65.93; H, 6.54; N, 4.03

Beispiel 128a

Stufe 1

10 2-[[4-(1-Methylethoxy)phenyl]methyl]propandisäuredimethylester



15 1-(Chlormethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (20.5 g, 111 mmol), Malonsäuredimethylester (102.5 g, 776 mmol) und Kaliumcarbonat (46.5 g, 332 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) werden in absolutem DMF (250 mL) 24 Stunden bei 70°C gerührt.

20 Das Gemisch wird filtriert und der nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Ether (250 mL) und Wasser (250 mL) verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser (3 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

25 Der überschüssige Malonsäuredimethylester wird durch Vakuumdestillation (85°C/15 mbar) abgetrennt und das im Rückstand verbliebene Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (130°C/0.001 mbar) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt als farbloses Öl (23.6 g, 78 %).

MT-67 JOS 1774

$C_{15}H_{20}O_5$

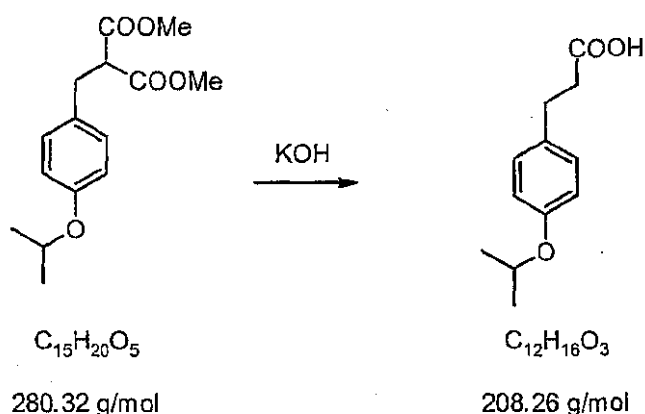
30 Berechnet: C, 64.27; H, 7.19

Gefunden: C, 64.28; H, 7.07

Stufe 2:

4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure

5



2-[[4-(1-Methylethoxy)phenyl]methyl]-propandisäuredimethylester (23.6 g, 84.2 mmol) wird in 2 N Kaliumhydroxidlösung (15 mL)/Ethanol (25 mL) 18 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

10

Der Ethanol wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH von 1 gebracht und mit Ether (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (6 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Eindampfen am

15 Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird im Kugelrohr decarboxyliert (140°C/0.08 mbar) und anschließend destilliert (155°C/0.08 mbar). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (14.4 g, 82 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H),

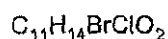
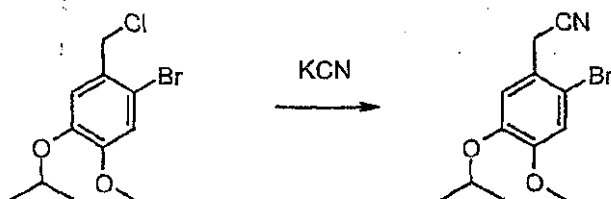
20 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 178.8 (s), 156.4 (s), 132.1 (s), 129.2 (d), 116.0 (d), 69.9 (d), 35.8 (t), 29.7 (t), 22.1 (q)

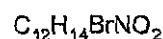
Stufe 3

25 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzofacetonitril

- 180 -



293.59 g/mol



284.15 g/mol

1-Brom-2-(chloromethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzol (7.00 g, 23.8 mmol) und Kaliumcyanid (1.70 g, 26.1 mmol, frisch vermahlen) werden in absolutem DMSO (70 mL) 12
5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wird auf Wasser (700 mL) gegossen, die wäßrige Phase mit Ether (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 x 150 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der
10 nach Eindampfen erhaltene Rückstand mit Diisopropylether (15 mL) digeriert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (6.46 g, 95 %).

MT-72 JOS 1695

 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$

15 Berechnet: C, 50.72; H, 4.97; N, 4.93

Gefunden: C, 50.73; H, 4.84; N, 4.89

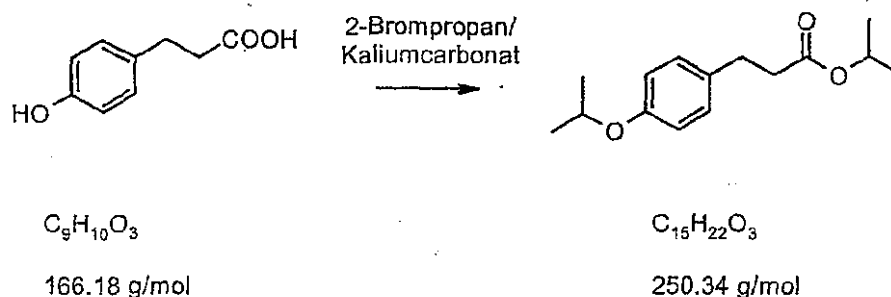
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

20 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 150.8 (s), 147.1 (s), 121.5 (s), 117.3 (s), 116.7 (d), 116.3 (d), 113.9 (s), 72.1 (d), 56.2 (q), 24.2 (t), 21.9 (q)

Stufe 4**4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methylethylester**

25

- 181 -



4-Hydroxybenzolpropansäure (50.0 g, 300 mmol), Kaliumcarbonat (210 g, 1.5 mol, wasserfrei, frisch vermahlen) und 2-Brompropan (221 g, 1.8 mol) werden in absolutem DMF (500 mL) 24
 5 Stunden bei 60°C gerührt.

Die Lösung wird filtriert und der nach Eindampfen am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Ether (500 mL) und 2 N Natronlauge (500 mL) verteilt. Die organische Phase wird mit 2 N Natronlauge (2 x 200 mL), Wasser (3 x 500 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (200 mL)
 10 gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation (139 – 142°C/ 0.025 mbar) gereinigt, wodurch das Produkt als farbloses Öl (70.8 g, 94 %) erhalten wird.

15 MT-159 JOS 1768

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Berechnet: C, 71.97; H, 8.86

Gefunden: C, 71.84; H, 8.75

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.99 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.48 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 172.4 (s), 156.2 (s), 132.4 (s), 129.1 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 67.4 (d), 36.4 (t), 30.1 (t), 22.0 (q), 21.7 (q)

25

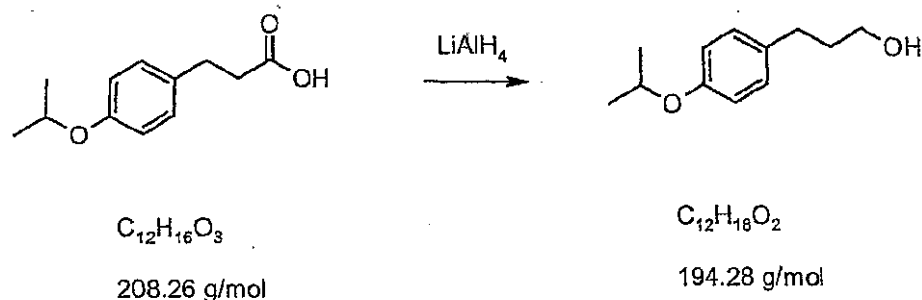
Stufe 5

4-(1-Methylethoxy)benzolpropanol

1. Aus 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure

30

- 182 -



4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure (7.57 g, 36.3 mmol) in absolutem THF (80 mL) wird bei 0°C zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (4.17 g, 110 mmol) in absolutem THF (80 mL)

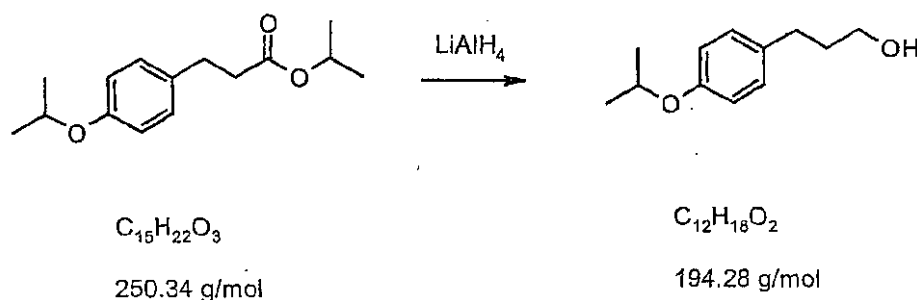
5 innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man hydrolysiert mit Wasser (30 mL) und versetzt mit konzentrierter Salzsäure, bis die Lösung klar wird, verteilt zwischen Wasser (30 mL) und Ether (60 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2 x 20 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (1 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter

10 Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (6.84 g, 97 %).

15 2. Aus 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester



20 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester (10.0 g, 39.9 mmol) in absolutem THF (100 mL) wird bei 0°C zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (3.04 g, 80 mmol) in absolutem THF (100 mL) innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

25 Man hydrolysiert mit Wasser (30 mL) und versetzt mit konzentrierter Salzsäure, bis die Lösung klar wird, verteilt zwischen Wasser (30 mL) und Ether (60 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2 x 20 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (1 x

100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (7.04 g, 99 %).

MT-89 JOS 1700

$C_{12}H_{18}O_2$

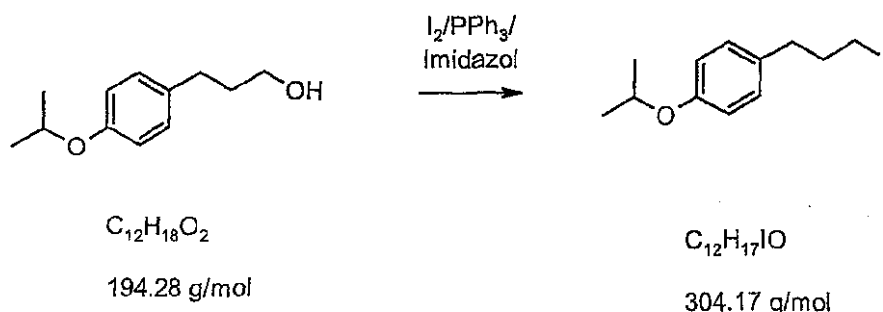
Berechnet: C, 74.19; H, 9.34

Gefunden: C, 73.93; H, 9.07

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.0 (b, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 155.9 (s), 133.7 (s), 129.2 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 62.0 (t), 34.3 (t), 31.1 (t), 22.0 (q)

Stufe 6

1-(3-Iodpropyl)-4-(1-methylethoxy)benzol



Triphenylphosphin (13.1 g, 49.9 mmol), Iod (19.9 g, 78.4 mmol) und Imidazol (4.0 g, 58.8 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (250 mL) 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft bei 15°C 4-(1-Methylethoxy)benzolpropanol (8.74 g, 45.0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur.

Man verteilt zwischen Wasser (300 mL) und CH_2Cl_2 (150 mL), extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1 x 200 mL), halbgesättigter Kupfer(II)sulfat-Lösung (2 x 200 mL), Wasser (1 x 200 mL), zehnprozentiger Natriumsulfatlösung (1 x 200 mL), gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und nimmt den nach Eindampfen am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand in Diisopropylether (200 mL) auf. Man filtriert und reinigt den aus dem

Filtrat nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (900 g Kieselgel; Petrolether : Essigsäureethylester = 95 : 5). Auf diese Weise erhält man das Produkt als farbloses Öl (10.9 g, 79 %).

5 MT-151 JOS 1755

C₁₂H₁₇O

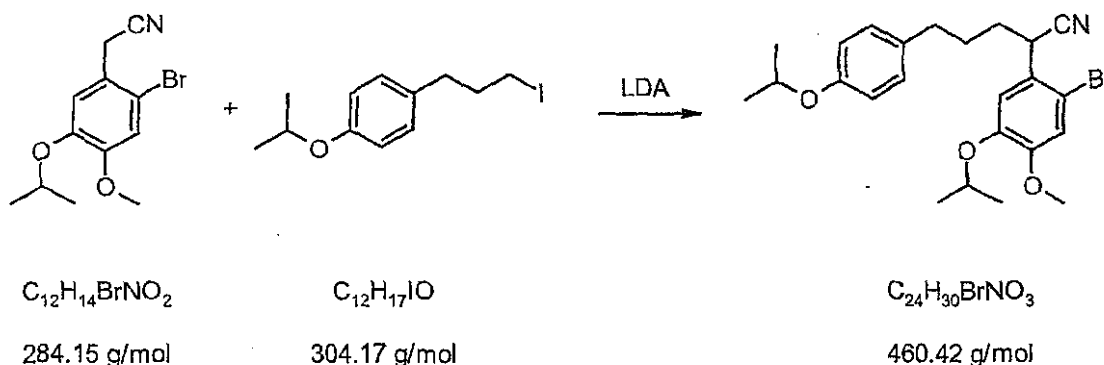
Berechnet: C, 47.39; H, 5.63

Gefunden: C, 47.37; H, 5.41

- 10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.53 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.10 (Quintett, J = 7.9 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 156.2 (s), 132.2 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.8 (d), 35.2 (t), 35.0 (t), 22.1 (q), 6.5 (t)

15 Stufe 7

α-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]4-(1-methylethoxy)-benzolpenantiannitril



- 20 Zu einer Lösung von Diisopropylamin (3.55 g, 35.08 mmol) in absolutem THF (50 mL) wird n-Butyllithium (12.7 mL, 27.5 mmol, 2.2 M in Hexan) innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur von – 78 °C zugegeben, dann wird das Gemisch auf – 30 °C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.
- 25 Die Lösung wird auf – 78 °C abgekühlt, mit 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)-benzolonitril (7.94 g, 27.9 mmol) in absolutem THF (100 mL) versetzt, 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Das Gemisch wird auf – 78 °C gekühlt, danach wird 1-(3-Iodpropyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (8.50 g, 27.9 mmol) in absolutem THF (50 mL) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch 45
- 30 Minuten gerührt.

Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (50 mL) und erwärmt auf Raumtemperatur. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird zwischen 2 N Salzsäure (200 mL) und Ether (200 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (1000 g Kieselgel, Petrolether : Essigsäureethylester = 98 : 2) gereinigt. So erhält man das Produkt als farbloses Öl (11.46 g, 71 %).

10

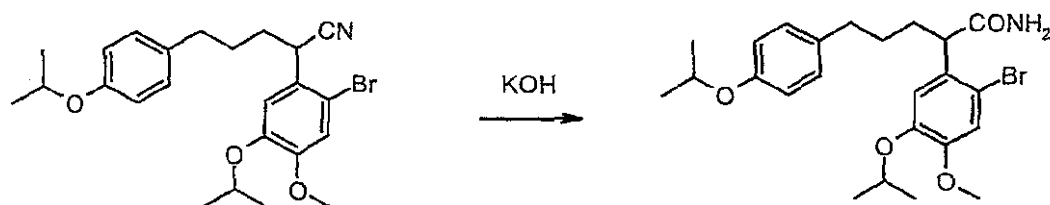
MT-158 JOS 1699

 $C_{24}H_{30}BrNO_3$

Berechnet: C, 62.61; H, 6.57; N, 3.04

Gefunden: C, 62.32; H, 6.31; N, 2.97

15

Stufe 8 **α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)-benzopentansäureamid** $C_{24}H_{30}BrNO_3$

460.42 g/mol

 $C_{24}H_{32}BrNO_4$

478.43 g/mol

20

α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)benzopentannitril (30.0 g, 65.2 mmol) in Ethanol (600 mL) wird mit Kaliumhydroxid (60.0 g, 1.07 mol) in Wasser (100 mL) versetzt und 6 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

25

Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird zwischen 2 N Salzsäure (200 mL) und Ether (300 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet

30

(Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (1000 g Kieselgel, Petrolether : Ether = 1 : 2) gereinigt. Die höherlaufende Fraktion wird in absolutem CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen, bei 0°C mit

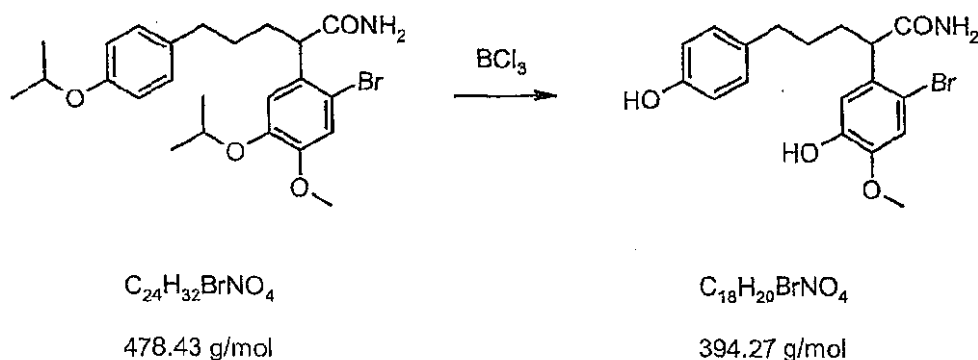
Oxalsäuredichlorid (3 mL) und einem Tropfen DMF versetzt und zwei Stunden gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird in absolutem THF (100 mL) suspendiert, worauf 2 Stunden Ammoniak unter die Oberfläche eingeleitet werden. Das Gemisch wird filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand zwischen Wasser (100 mL) und Ether (100 mL) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) getrocknet, filtriert, und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand mit der durch Säulenchromatographie erhaltenen tieferlaufenden Fraktion vereinigt, unter Diisopropylether kristallisiert und mit Diisopropylether (100 mL) digeriert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (26.0 g, 83.5 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.98 (b, 1H), 5.52 (b, 1H), 4.47 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.74 – 2.40 (m, 2H), 2.22 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.36 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 175.2 (s), 155.8 (s), 149.9 (s), 147.0 (s), 133.9 (s), 130.8 (s), 129.1 (d), 115.7 (d), 114.8 (d), 114.7 (d), 71.4 (d), 69.7 (d), 56.0 (q), 49.7 (d), 34.6 (t), 31.9 (t), 29.1 (t), 22.0 (q), 21.8 (q), 21.7 (q)

Stufe 9

α -[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]-4-hydroxybenzopentansäureamid



α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)benzopentansäureamid (24.0 g, 50.2 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (300 mL) werden bei -78°C mit Bortrichlorid (150 mL, 150 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (200 mL) wird zuge tropft und die organische Phase am Rotationsverdampfer entfernt. Die ausgefallenen Kristalle werden mit Wasser (6 x 200 mL) digeriert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle erhalten wird (19.8 g, quant.).

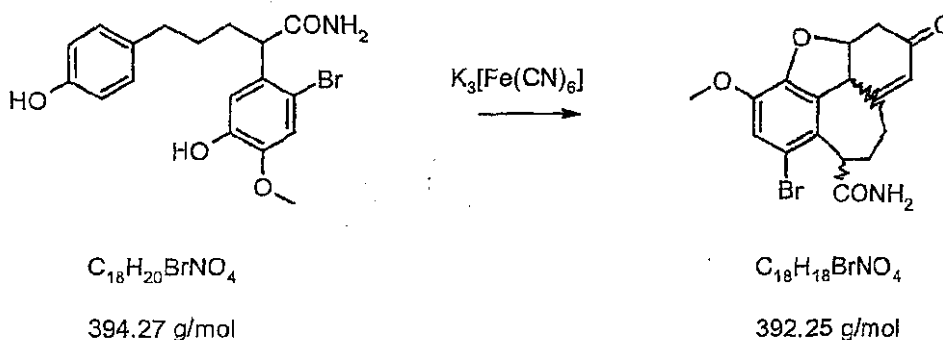
C₁₈H₂₀BrNO₄

Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.56; H, 5.40; N, 3.25

5 Stufe 10

1-Brom-4α,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (SPH-1484)



10

α-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxybenzopentansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) wird in Chloroform (300 mL) suspendiert und mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 mL, zehnprozentig) versetzt.

- 15 Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 Minuten heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform (2 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N Salzsäure (2 x 100 mL), Wasser (2 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt als Gemisch aus zwei diastereomeren Enantiomerenpaaren, wobei das tieferlaufende zum höherlaufenden isomerisiert.
- 20

Durch Säulenchromatographie (Chloroform : Methanol = 96 : 4) erhält man das

- 25 Enantiomerenpaar mit dem höheren R_f-Wert in Form farbloser Kristalle (0.24 g, 8 % d. Th.).

MT-162/OF JOS 1679

C₁₈H₁₈BrNO₄

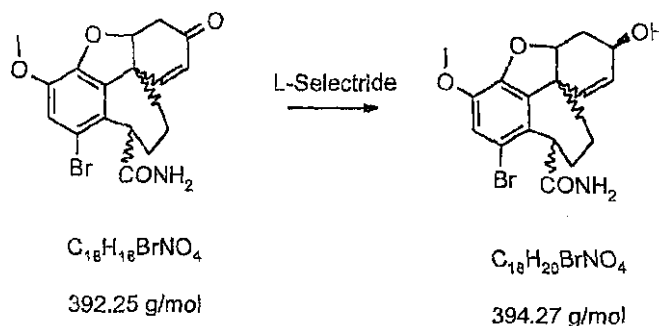
Berechnet: C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57

- 30 Gefunden: C, 55.15; H, 4.71; N, 3.38

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.67 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H)
¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 195.6 (s), 174.6 (s), 149.5 (d), 147.9 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 130.6 (s), 126.5 (d), 117.5 (s), 117.1 (d), 88.4 (d), 56.8 (q), 52.1 (s), 51.6 (d), 37.9 (t), 36.6 (t), 33.3 (t), 21.5 (t)

Beispiel 128b

(6R)-1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (SPH-1483)



Zu einer Suspension von 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxo-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (600 mg, 1.52 mmol) in absolutem THF (5 mL) wird bei 0°C L-Selectride® (4.6 mL, 4.6 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (3 mL) und verteilt zwischen Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (798 mg, 83 %).

MT-169/OF JOS 1677

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$

Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.67; H, 5.10; N, 3.46

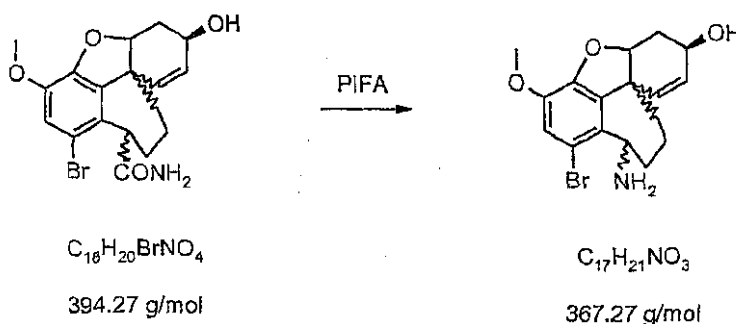
¹H NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): δ 6.97 (s, 1H), 6.79 (b, 1H), 6.49 (b, 1H), 6.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 11.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 – 3.18 (m, 2H), 2.68 –

2.29 (m, 2H), 2.14-1.38 (m, 5H);

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$): δ 173.4 (s), 146.3 (s), 143.6 (s), 134.2 (s), 128.8 (d), 128.6 (d), 126.8 (s), 116.1 (s), 115.6 (d), 87.1 (d), 60.1 (q), 55.6 (d), 50.1 (s), 49.5 (d), 37.5 (t), 31.0 (t), 29.8 (t), 20.3 (t)

5 Beispiel 128c

(6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol (SPH-1482)



10

Bis(trifluoroacetoxy)iodbenzol (300 mg, 0.76 mmol) wird Acetonitril (1.5 mL, HPLC-Qualität) gelöst und mit Wasser (1.5 mL, HPLC-Qualität) versetzt. Danach wird (6R)-1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (338 mg, 0.76 mmol) innerhalb von 2 Stunden in Substanz zugegeben und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Chloroform (5 mL) aufgenommen, filtriert und durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (161 mg, 58 %).

15

20 MT-170 JOS 1705

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 \cdot 0.66 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet: C, 54.02; H, 5.68; N, 3.71

Gefunden: C, 53.96; H, 5.52; N, 3.60

25

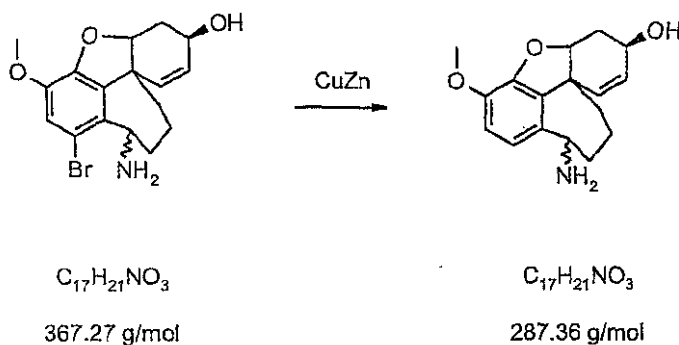
^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.08 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.8883 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.45 – 2.07 (m, 4H), 1.92 – 1.58 (m, 4H);

^{13}C NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 147.2 (s), 144.7 (s), 134.5 (s), 133.3 (s), 130.9 (d), 126.4 (d), 116.6 (d), 115.5 (s), 87.8 (d), 61.2 (d), 57.3 (q), 54.0 (d), 48.6 (s), 38.3 (t), 35.2 (t), 30.1 (t), 17.9 (t)

30

Beispiel 128d

(6R)-10-Amino-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

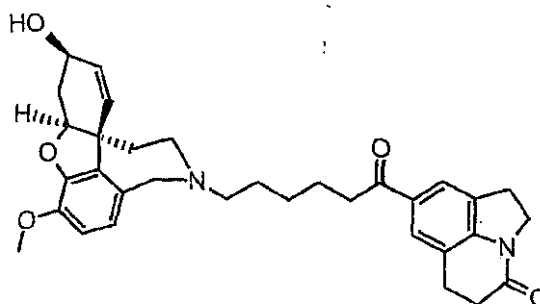
benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol

- 5 (6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol (70 mg, 0.19 mmol) und Calciumchlorid (300 mg, 2.7 mmol) werden in Substanz zu einer schwarzen Suspension von Zink (Herstellung: Zinkpulver (500 mg) und Kupfer(I)iodid (500 mg) werden unter Argon in Wasser (4 mL) und Ethanol (4 mL) 45 Minuten im Ultraschallbad behandelt) zugegeben und das Gemisch 5 Stunden bei
- 10 Siedetemperatur gerührt. Man versetzt mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung (1 mL), entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Chloroform (15 mL) auf, filtriert und reinigt den nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (42 mg, 78 %).
- 15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.81 – 6.61 (m, 3H), 6.97 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2.40 (q, $J = 15$ Hz, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 18$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 1.97 – 1.52 (m, 9 H)
- ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145.4 (s), 143.2 (s), 134.1 (s), 132.6 (s), 129.9 (d), 125.4 (d), 121.9 (d), 109.9 (d),
- 20 87.7 (d), 61.1 (d), 54.8 (q), 48.5 (s), 37.0 (t), 34.4 (t), 29.0 (t), 25.8 (t), 16.9 (t)

BEISPIEL 129

- 8-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (SPH-1516)
- 25

- 191 -



1. Synthese in Lösung:

Norgalanthamin (1.13 g, 4.13 mmol), 8-(6-Iod-1-oxohexyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-
 5 ij]chinolin-4-on (1.50 g, 3.75 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (1.46 g, 11.3 mmol) werden in
 absolutem Chloroform (20 mL) 54 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch
 Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1)
 gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.87 g, 92 %) erhalten wird.

DC: CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 89 : 10 : 1, R_f = 0.5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.68 – 6.43 (m, 2H), 6.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.93 – 5.81
 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.22 – 3.91 (m, 4H), 3.92 – 3.64 (m, 4H), 3.48 – 2.28 (m, 13 H), 2.20 – 1.12 (m,
 15 10H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.7 (s), 167.5 (s), 145.5 (s), 145.1 (s), 143.7 (s), 132.8 (s), 132.6 (s), 129.1 (s),
 128.9 (s), 127.2 (d), 126.7 (d), 126.3 (d), 123.6 (d), 121.6 (d), 119.3 (s), 110.8 (d), 88.3 (d), 61.6 (d),
 57.4 (t), 55.6 (q), 51.2 (t), 51.0 (t), 48.1 (s), 45.4 (t), 38.0 (t), 32.6 (t), 31.1 (t), 29.7 (t), 27.0 (t), 26.8 (t),
 24.2 (t), 23.9 (t)

Herstellung des Fumarats (SPH-1519) analog Beispiel 4

MT-407 JOS 1761

C₃₇H₄₂N₂O₉·H₂O

Berechnet: C, 65.67; H, 6.55; N, 4.14

Gefunden: C, 65.69; H, 6.49; N, 4.02

2. Durch Festphasensynthese

0.300 g (0.102 mmol) Norgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylloxymethyl-Merrifieldharz werden in
 einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in 3 ml

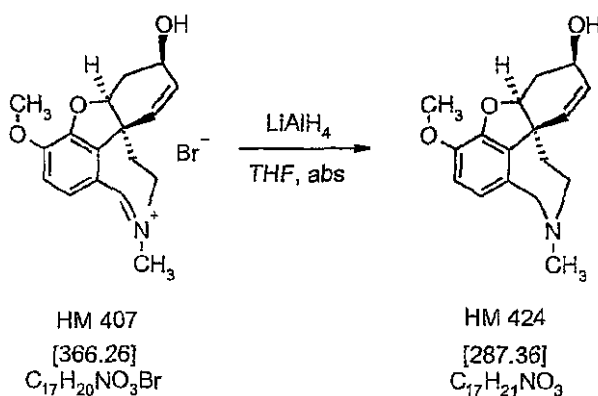
Dimethylformamid/Aceton (1/1) gequollen und nach dem Filtrieren in einer Lösung von 0.125 g
 (0.315 mmol) 8-(6-Iodo-1-oxohexyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on und 54 µl
 (0.041 g, 0.315 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 3 ml Dimethylformamid/Aceton (1/1) suspendiert.

- Die Suspension wird bei Raumtemperatur 19 Stunden geschüttelt. Ein negativer Chloranil-Test zeigt den vollständigen Umsatz des sekundären Amins an. Das Harz wird dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 3 ml) und sechsmal mit Tetrahydrofuran/Methanol (4/1, 2 min, 3 ml) gewaschen. Das Harz wird nachfolgend in einer Lösung aus 0.113 g (0.63 mmol) 30 %iger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 3.0 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) suspendiert. Nach 15 Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz sechsmal mit jeweils 3 ml Dichlormethan extrahiert.

- Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure neutralisiert, mit 10 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 15 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels MPLC (200 g Kieselgel, $\nu = 285$ nm, Chloroform-/Methanol/conc. Ammoniak = 96/3/1) getrennt. Nach dem Einengen erhält man ein gelbes Öl, welches beim Stehen kristallisiert: 0.043 g (0.041 g, 0.075 mmol, 74 %), gelbliche Kristalle ($M_w = 542.7$), HPLC, DC ident mit einer Referenzprobe:
- DC $R_f = 0.55$ (Chloroform/Methanol = 8/2 + 2 % conc. Ammoniak)
- HPLC: $t_{Ret} = 13.7$ min, 95.7 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5.0 μ m, 1 ml/min, 285 nm, Acetonitril/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (5/95 v/v für 5 min, 5/95 $\square$ 60/40 v/v in 18 min (konvex), 60/40 v/v für 5 min)

Beispiel 130a

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Galanthamin (HM 424)



- Zu einer Suspension von Galanthaminiumbromid HM 407 (1.0 g, 2.73 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (50 mL) wurde Lithiumaluminiumhydrid (104 mg, 2.73 mmol) hinzugefügt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Ethylacetat vernichtet mit Wasser (49 mg, 2.73 mmol) zur Bildung eines filtrierbaren

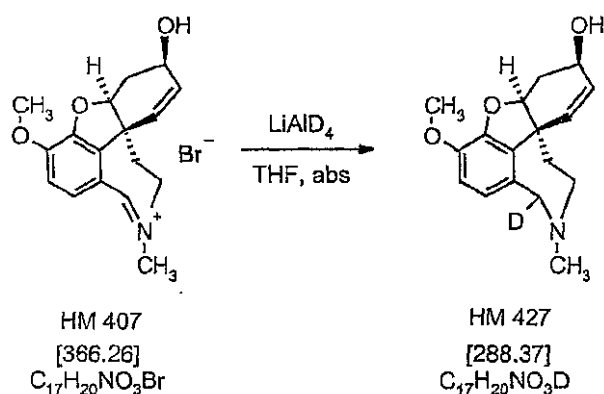
Niederschlags zugegeben. und gefällt. Das entstandene Al_2O_3 wurde abfiltriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es wurden 750 mg (96 % d. Th.) an Galanthamin als weißer Schaum erhalten.

5 DC: CHCl_3 : MeOH/ NH_3 (9:1)

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.66-6.58 (m, 2H), 6.08-5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.15 (b, 1H), 4.06 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 14.4, 2.2, 1.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 14.9, 3.1, 3.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 15.7, 1.8, 1.8, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, J = 13.7, 4.1, 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.7 (t), 48.2 (s), 41.9 (q), 33.4 (t), 29.9 (t)

Beispiel 130b:

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11-Pentahydro-12-deutero-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (12-Deuterogalanthamin, SPH-1520)



Zu einer Suspension von Galanthaminiumbromid HM 407 (250 mg, 0.683 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (15 mL) wurde Lithiumaluminiumdeuterid (28 mg, 0.68 mmol) hinzugefügt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde überschüssiges Lithiumaluminiumdeuterid mit Ethylacetat zersetzt und mit Deuteriumoxid (12 mg, 0.68 mmol) Al_2O_3 gefällt. Das entstandene Al_2O_3 wurde abfiltriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es wurden 100 mg (51% d. Th.) an HM 427 als weißer Schaum erhalten.

25

DC: CHCl_3 : MeOH/ NH_3 (9:1)

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.66-6.58 (m, 2H), 6.08-5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.14 (b, 1H), 4.06 (d, J = 15.2 Hz, 0.5H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, J = 15.2 Hz, 0.5H), 3.25 (ddd, J = 14.4, 2.2, 1.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 14.9, 3.1, 3.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 15.7, 1.8, 1.8, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, J =

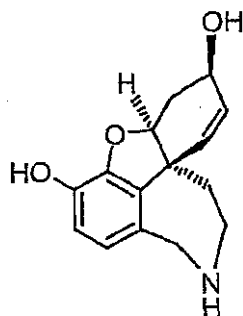
30

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 und 122.0 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.8 und 53.7 (t), 48.2 (s), 42.1 und 41.9 (q), 33.8 und 33.7 (t), 29.9 (t)

- 5 LC/MS: 30*2.1 mm Zorbax SB C18 3 μm , 40% MeOH für 2 Min. auf 100% @ 10 Min. für 10 Min; Rest H_2O bei 0.5 ml/Min, UV 210, 250, 280 und 310 nm, ein einziger Peak (RT ca. 6.0 min). PI-MS m/z 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 271 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$). NI-MS m/z 287 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), 269 ($[\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^-$).

Beispiel 131:

10 Norsanguinine (SPH-1486)



Eine Lösung von Norgalanthamin (1.0 g, 3.66 mmol) in 40 ml absolutem THF wird bei Raumtemperatur mit 17 ml L-Selectrid[®] (1 M in THF) versetzt und 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

15

Man kühlt auf Raumtemperatur ab, versetzt mit Essigsäureethylester (20 ml), dann mit Wasser (100 ml) und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit Wasser (4 x 20 ml) extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit Essigsäureethylester (2 x 20 ml) extrahiert und der nach Eindampfen verbliebene Rückstand über Säulenchromatographie (100 g) Kieselgel, Chloroform :

- 20 Ammoniak = 90 : 9 : 1) gereinigt und unter Aceton kristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (0.78 g, 82.3%).

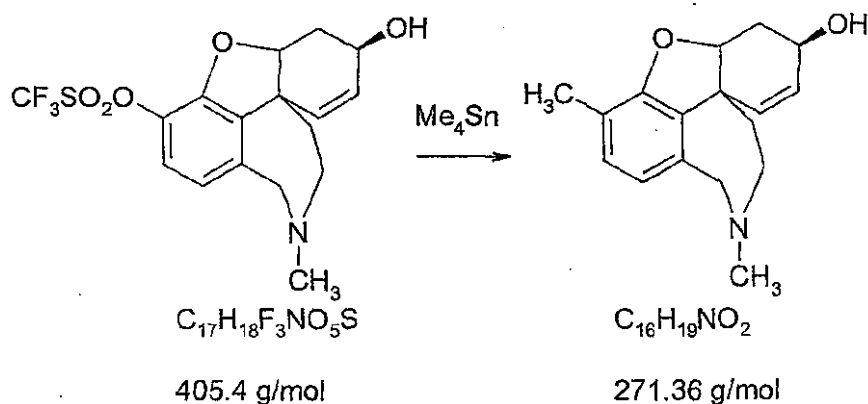
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.52-6.37 (m, 2H), 6.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.25-2.92 (m, 2H), 2.24-

25

2.90 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 14$ Hz, 2H);
 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 145.6 (s), 140.4 (s), 133.0 (s), 132.3 (s), 127.7 (d), 127.6 (d), 119.6 (d), 114.8 (d), 86.5 (d), 60.1 (d), 53.1 (t), 48.3 (s), 46.6 (t), 40.2 (t), 30.8 (t)

Beispiel 132:

- 30 (4a,5,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e][2]benzazepin-6-ol (SPH-1487)



- 5 (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-trifluormethylsulfonyloxy-6*H*-benzofuro[3a,3,2-
 ef[2]benzazepin-6-ol (200 mg, 0.49 mmol), Tetramethylstannan (106 mg, 0.59 mmol), wasserfreies
 Lithiumchlorid (62 mg, 1.47 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (28 mg, 0.025 mmol,
 0.05 Äquivalente) werden in absolutem DMF (3 ml) 24 Stunden bei 100°C gerührt. Man verteilt
 zwischen Wasser (20 ml) und Essigsäureethylester (30 ml), extrahiert, die wäßrige Phase mit
 10 Essigsäureethylester (5 x 30 ml), wäscht die vereinigten, organischen Phasen mit Wasser (3 x 10
 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (15 ml) und reinigt den nach Eindampfen erhaltenen
 Rückstand durch Säulenchromatographie (20 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak =
 96 : 3 : 1). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (102 mg, 77%).
 MT-298 JOS 1711

15 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C, 74.02; H, 7.86; N, 5.08

Gefunden: C, 73.77; H, 7.67; N, 5.04

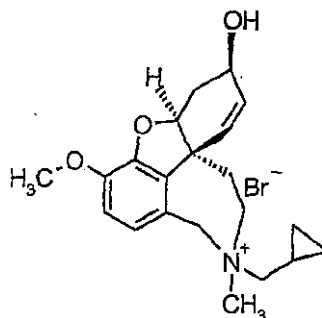
- ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.00 (dd,
 20 $J = 8.5$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H),
 3.30 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 12.7$ Hz), 2.66 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18
 (s, 3H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.57 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.4 (s), 135.3 (s), 131.6 (s), 130.1 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 122.0 (d), 119.8 (s),
 88.1 (d), 62.7 (d), 61.3 (t), 54.2 (t), 48.5 (s), 42.4 (d), 33.9 (t), 30.4 (t), 15.3 (q).

Beispiel 136:

SPH-1146 TK 66/1

(-) Cyclopropylmethylgalanthaminiumbromid

5



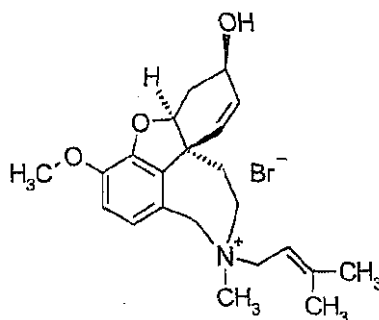
Herstellung analog Beispiel 90-99, Schmp. 230 – 237°

10 $\alpha_{D_{20}} = -110^\circ$ (C=1,5 in Wasser)**Beispiel 137:**

SPH-1149 HM 104

(-) (3-Methylbut-2-en-1-yl)-galanthaminiumbromid

15



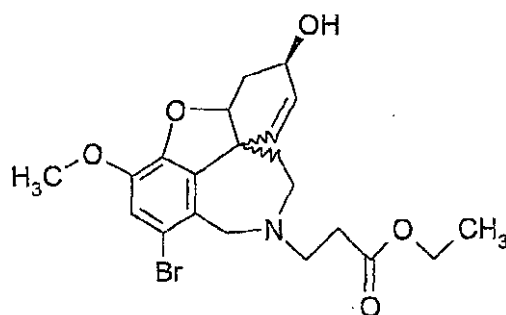
Herstellung analog Beispiel 90-99, Schmp. 198-201°

20 $\alpha_{D_{20}} = -118.2^\circ$ (1,5 in Wasser)**Beispiel 138:**

SPH-1162 Cl 2-1 3au

3-((6R)-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propansäureethylester

- 197 -



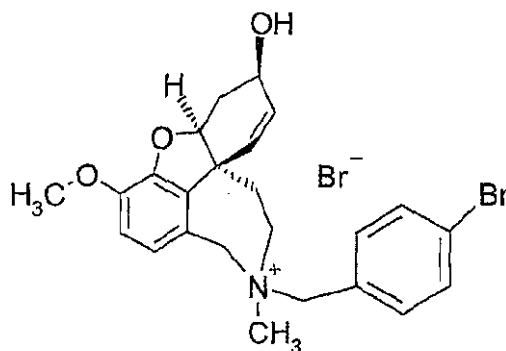
Herstellung analog Beispiel 143

Reaktionszeit: 8 h, Ausbeute: 80% farbloser Schaum

- 5 Gleiches Grundgerüst wie Beispiel 143, hier nur Angabe der dazu unterschiedlichen Signale:
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 6$ Hz, 3H);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.4 (s), 60.3 (t), 57.3 (t), 32.9 (t), 14.1 (q).

10 **Beispiel 139:****SPH-1184** LCz 225/1

(-) (4-Bromphenyl)methylgalanthaminiumbromid hemihydrat



15

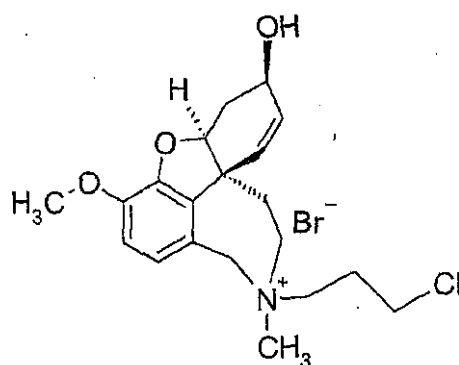
Herstellung analog Beispiel 90-99,

Ber.: C 52.77, H 5.17, N 2.56

Gef.: C 52.45, H 5.15, N 2.52

20 **Beispiel 140:****SPH-1191** LCz 205(-) (3-Chlorpropyl)-galanthaminiumbromid . 1.25 H_2O

- 198 -



Herstellung analog Beispiel 90-99,

Ber.: C 51.40, H 6.36, N 3.00

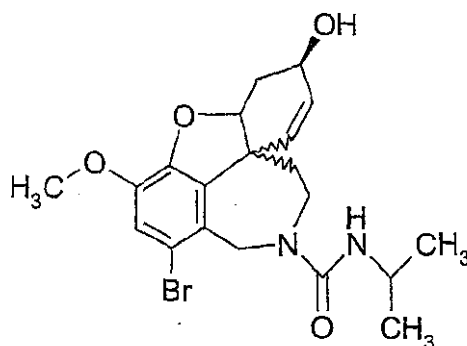
Gef.: C 51.08, H 6.07, N 2.92

5

Beispiel 141:**SPH-1208** CB 2

(6R)-1-Brom-6-hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäureamid

10



Herstellung analog Beispiel 142, Ausbeute: 96 %;

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 6.04 (dd, J = 16.0; 10.0 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.28 (d, J = 18.0, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.0; 3.0 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.72 (d, J = 17 Hz, 1H); 1.12 (dd, J = 20.0; 5.0 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.0 (s), 146.5 (s), 144.9 (s), 133.8 (s), 128.6 (d), 128.2 (s), 127.5 (s), 125.8 (d), 115.1 (d), 112.3 (d), 88.5 (d), 61.6 (d), 56.1 (q), 50.3 (t), 49.1 (s), 45.2 (t), 42.7 (d), 36.6 (t), 29.6 (t)

20 23.4 (q), 23.0 (q). Anal. (C₂₀H₂₅BrN₂O₄·0.3 H₂O)

Ber. C 54.26 H 5.83 N 6.33

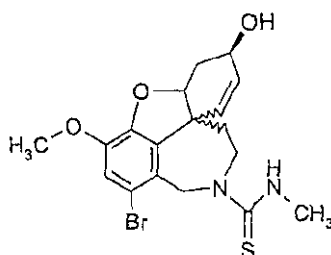
Gef. C 54.28 H 5.79 N 6.14

Beispiel 142:

SPH-1209 CB 5

(6R)- 1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy- N11-methyl 5,6,9,10-tetrahydro-4aH- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonsäureamid

5



Zu einer gerührten Lösung von Bromnorgalanthamin (0.2 g, 0.57 mmol) in Toluol (10 mL) wurde Methyliisothiocyanat (42.0 mg, 0.57 mmol) zugetropft und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Nach Eindampfen wurde der Rückstand in 2 N HCl (20 mL) aufgenommen und mit AcOEt (1 x 10 mL) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf einen pH > 8.5 gebracht und mit AcOEt (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 183 – 185°C erhalten wurde (0.22 g, 99 %); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.35 (b, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (b, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (b, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (t, J = 18.0 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.72 (dd, J = 18.8; 2.0 Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181.5 (s), 146.8 (s), 145.4 (s), 133.9 (s), 128.9 (d), 128.2 (s), 125.5 (d), 115.3 (d), 112.5 (d), 88.6 (d), 61.5 (d), 56.2 (q), 51.7 (t), 51.2 (t), 48.9 (s), 35.8 (t), 33.0 (q), 29.6 (t).

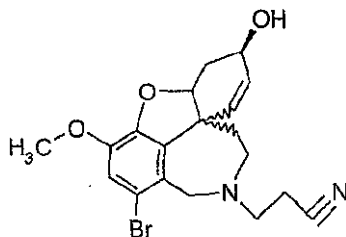
Anal. (C₁₈H₂₁BrN₂O₃S·0.5 H₂O)

Ber. C 50.83 H 4.98 N 6.59

Get. C 50.73 H 5.02 N 6.63

Beispiel 143:**SPH-1210 CB 4**

3-[(6R)-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]propanitril



Zu einer Lösung von Norgalanthamin (200 mg, 0.57 mmol) in 50% EtOH (20 mL) wurde Acrylnitril

- 200 -

(0.05 mL, 0.85 mmol) und Calciumchlorid (200 mg, 1.80 mmol) zugefügt und die Reaktion 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde aufkonzentriert, der Rückstand in 2 N HCl (50 mL) aufgenommen und mit EtOAc (3 x 25 mL, organische Phase verwerfen) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde mit konz. NH₃ auf pH >8.5 gebracht und mit Methylenchlorid (3 x 25 mL) extrahiert.

- 5 Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und das Produkt als faibloser Schaum 220mg (95.7%) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 1H), 6.04 (dd, J₁ = 16.0 Hz, J₂ = 10.0 Hz, 2H), 4.60 (b, 1H), 4.38 (d, J = 16.0, 1H), 4.12 (b, 1H), 4.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145.6 (s), 144.5 (s), 134.1 (s), 128.4 (d), 127.1 (s), 126.1 (d), 118.6 (s), 115.8 (d), 114.3 (d), 88.7 (d), 61.7 (d), 56.1 (q), 54.9 (t), 52.0 (t), 48.9 (s), 47.2 (t), 33.3 (t), 29.7 (t), 16.8 (t).

Anal. (C₁₉H₂₁BrN₂O₃)

15 Ber. C 56.31 H 5.22 N 6.91

Gef. C 56.53 H 5.44 N 6.64

Beispiel 144

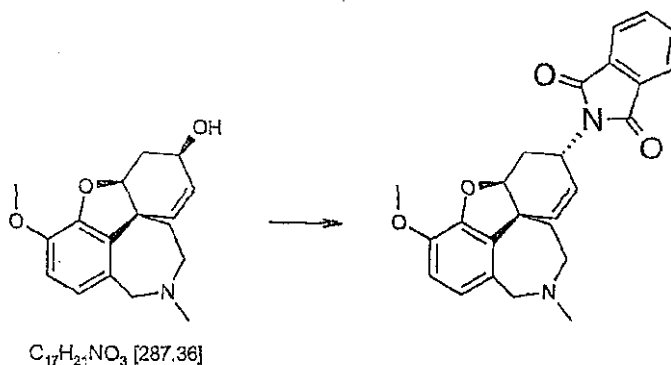
SPH-1227

20

[4aS-(4α,6α,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-amin

Schritt 1

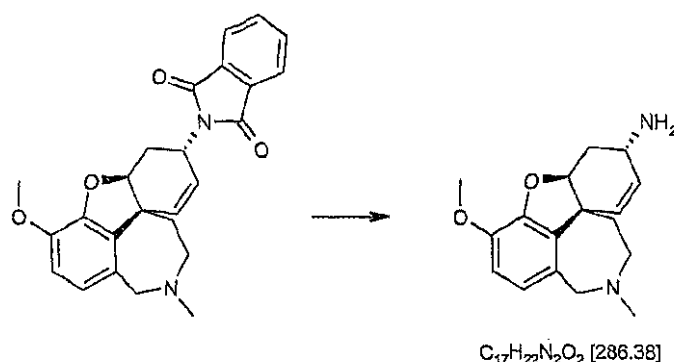
25



- Eine Lösung von 300 mg (1.05 mmol) Galanthamin, 208 mg (1.20 mmol) Azadicarbonsäurediethylester, 314 mg (1.20 mmol) Triphenylphosphin und 1.20 mmol Phthalimid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran wird 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert, der Rückstand in 30 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, dreimal mit je 30
- 30

ml Essigsäureethylester gewaschen und mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht. Danach wird die Lösung dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels FLC (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 97:3) gereinigt.
 83 % farblose Kristalle, Schmp.: 60 - 63°C
 DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

Schritt 2



Zu einer auf -5°C gekühlten Lösung von 0.72 mmol Edukt in 5 ml absolutem Methanol werden 146 mg (1.44 mmol) Triethylamin sowie 162 mg (1.58 mmol) 3-(Dimethylamino)propylamin zugetropft. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. 24 Std. rühren und rotiert sodann Methanol, Triethylamin und 3-(Dimethylamino)propylamin ab. Das erhaltene Rohprodukt wird über FLC (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 9:1 mit 0.5 % konzentriertem wäßrigen Ammoniak) gereinigt, wodurch farblose Kristalle vom Schmp. 119 - 121°C mit einem Drehwert von $\alpha_D^{20}[\text{c} = 0.1, \text{CHCl}_3] = -264^\circ$ an Produkt erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

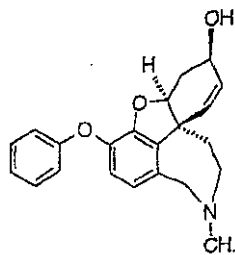
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.56 - 1.89, m, 2H; 2.78, m, 1H; 3.02, m, 1H; 3.24, m, 1H; 3.48, m, 1H; 2.32, s, 1H; 3.83, s, 1H; 3.63, d, 1H; 4.07, d, 1H; 4.62, b, 1H; 4.98, b, 1H; 5.74, d, 1H; 6.11, d, 1H; 6.54, d, 1H; 6.64, d, 1H.

Beispiel 145:

SPH-1273 CB 99

[4aS,6R,8aS]-11-Methyl-3-phenoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-

er][2]benzazepin-6-ol



- 5 Zu einer Lösung von 1.0g (3.6mmol) O-Demethylgalanthamin in 50 ml Dichlormethan wurden 0.44 g (3.6 mmol) Benzolborsäure, 2.5ml (9mmol) Triethylamin, 0.67 g (3.6 mmol) Kupfer(II)acetat und 1 g Molsieb (4Å, zerkleinert) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 44h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoffe wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde 2 mal mit je 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat - Lösung extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 3 mal mit je 30 ml Methylchlorid rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat
- 10 getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Das Rohprodukt (0.55 g 43.7 % d. Th.) wurde mittels Säulenchromatographie (CHCl₃: MeOH = 95:5) gereinigt.

Ausbeute : 0.3 g (23.8% d. Th.)

- 15 DC: CHCl₃ : CH₃OH = 9:1

CB 99:

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.29 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (dd, J₁ = 31.6 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 2H), 6.03 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.51 (b, 1H), 4.17 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 157.3 (s), 148.1 (s), 139.6 (s), 134.2 (s), 129.6 (2*d), 128.1 (d), 126.2 (d), 122.8 (d), 122.7 (d), 120.2 (d), 116.8 (d), 88.7 (d), 61.7 (d), 59.9 (t), 53.2 (t), 48.1 (s), 41.2 (q), 32.8 (t), 29.7 (t).
- 20

Anal. (C₂₂H₂₃NO₃* 0.2 CHCl₃)

Ber. C 71.43H 6.26 N 3.75

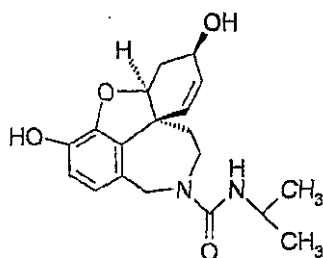
- 25 Gef. C 71.43H 6.61 N 3.84

Beispiel 146:

SPH-1288 HM 112, DD 13

- (6R)-3,6-Dihydroxy-N¹¹-isopropyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäureamid
- 30

- 203 -



Zu einer Lösung von 1,6 mmol Edukt in 17 ml absolutem Dichlormethan wurde unter Argon bei -5°C eine Lösung von 0,42 ml (4,3 mmol) Bortribromid in 4 ml absolutem Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei -5 bis 0°C wurde das Reaktionsgemisch auf 20 ml Wasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat gesättigt. Die wäßrige Phase wurde 4 mal mit je 15 ml n-Butanol extrahiert und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (LM: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 97:3$) gereinigt und bei $50^{\circ}\text{C}/50$ mbar getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,57 (dd, $J_1 = 18,7$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 2H), 5,94 (dd, $J_1 = 21,4$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 2H), 4,90 (dd, $J_1 = 10,6$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, 1H), 4,36 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,33 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,06 (dd, $J_2 = 21,3$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 156,7 (s), 146,5 (s), 141,0 (s), 131,5 (s), 130,1 (s), 128,1 (d), 127,1 (d), 120,1 (d), 115,5 (d), 88,2 (d), 51,6 (t), 48,0 (s), 45,9 (t), 42,8 (d), 42,0 (d), 36,8 (t), 34,2 (t), 23,5 (q), 23,1 (q).

Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,8 \text{CHCl}_3$) (JOS 1622).

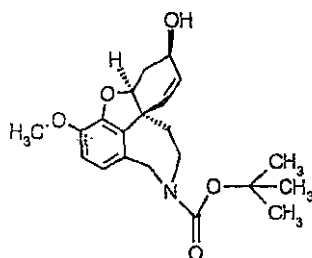
Ber. C 54,0 H 5,68 N 6,37

Gef. C 54,08 H 5,61 N 6,33

Beispiel 147:

SPH-1302 HM 203

(4 α ,6 β ,8 α R*)-4 α ,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäure-1,1-dimethylethylester (8d)



Zu einer Lösung von 12,0 g eines Gemisches von Norgalanthamin und Galanthamin im Verhältnis 94:6 (entsprechend 41,3 mmol Norgalanthamin) und 7,10 g (70,2 mmol) Triethylamin in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 9,00 g (41,30 mmol) Pyrokohlensäure-di-tertär-butylester in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Eiskühlung zugetropft. Nach 10 Minuten wurde die Eiskühlung entfernt und für 16 Stunden bei

- 204 -

Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das organische Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen, dreimal mit je 150 ml 1 N wässriger Salzsäure, dreimal mit je 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit je 200 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und das Rohprodukt mittels MPLC gereinigt; Laufmittel: Chloroform : Methanol 99 : 1 → 90:10. Es wurden 11.2 g weißer Schaum an HM 203 erhalten (73 % d. Th.)

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.35-1.45 (m, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.69 (b, 1H), 3.30 (b, 1H), 3.85 (OCH₃, s, 3H), 4.08-4.17 (m, 3H), 4.60 (b, 1H), 5.97-6.06 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H)

Anal. (C₂₁H₂₇NO₅ · 0.4 MeOH)

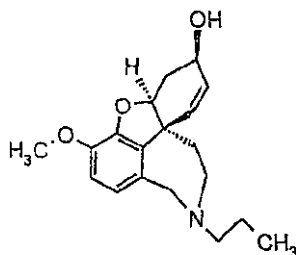
Ber. C 66.54 H 7.46 N 3.63

Gef. C 66.59 H 7.59 N 3.47

Beispiel 149:

SPH-1339 HM 264-1

[4a*S*,6*R*,8a*S*]-11-propyl-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol



Methode 1:

Eine Lösung von 250 mg (0.92 mmol) (-)-Norgalanthamin und 160 mg (2.76 mmol) Propanal in 20 ml absolutem Acetonitril wurden portionsweise mit 145 mg (2.3 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden nochmals 145 mg (2.3 mmol) Natriumcyanoborhydrid portionsweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für weitere 6 Stunden gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erfolgte die Aufarbeitung nach Vorschrift A1. Die weitere Reinigung erfolgte mittels MPLC (Laufmittel: Chloroform : Methanol/NH₃ = 95 : 5). Es wurden 200 mg (70 % d. Th.) an HM 264 erhalten.

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

Methode 2:

Eine Lösung von 200 mg (0.73 mmol) (-) Norgalanthamin und 120 mg (1.46 mmol) Natriumacetat in 12 ml Wasser, 4 ml absolutem Ethanol und 0.62 ml Eisessig wurde auf 0°C gekühlt, mit 211 mg (3.65 mmol) Propanal versetzt und für 5 Minuten gerührt. Anschließend wurden 138 mg (3.65 mmol) Natriumborhydrid in 10 mg Portionen zugegeben. Nach 20 Minuten wurden weitere 211 mg (3.65 mmol) Propanal und 138 mg (3.65 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und für 30 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch wie in Vorschrift A1 beschrieben aufgearbeitet. Es wurden 210 mg (91 % d. Th.) an HM 264 erhalten.

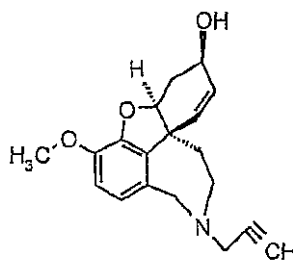
DC: CHCl₃:MeOH/NH₃ 9:1

¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ 0.88 (t, J = 7.2, 3H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.45 (sextett, J = 7.8, J = 4.6, J = 5.0 Hz, 2H), 2.68 (ddd, J = 15.7, J = 1.8, J = 1.8, 1H), 3.18 (ddd, J = 14.9, J = 3.1, J = 3.1 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 14.4, J = 2.2, J = 1.9, 1H), 3.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (d, J = 15.3, 1H), 4.12 (b, 1H), 4.60 (b, 1H), 5.96-6.13 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 6.68 (d, J = 8.2, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.32 MHz): δ 11.8 (q), 20.5 (t), 29.9 (t), 32.9 (t), 48.4 (s), 51.4 (t), 53.5 (t), 55.8 (q), 57.7 (t), 62.0 (d), 88.6 (d), 111.1 (d), 121.9 (d), 127.0 (d), 127.4 (d), 129.6 (s), 133.1 (s), 143.9 (s), 145.7 (s)

Beispiel 150:

SPH-1340 HM 265-1

N-Demethyl-N-propargyl-galanthamin (



Eine Lösung aus 0.50 g (1.83 mmol) (-)Demethylgalanthamin, 0.51 g (3.66 mmol) Kaliumcarbonat und 0.55 g (3.66 mmol) Natriumiodid in 25 ml Dimethylformamid wurde mit 2.20 mmol Reagens versetzt und für sechs Stunden auf 70-80°C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in 50-100 ml 2 N wässriger Salzsäure aufgenommen und zweimal mit je 40-70 ml Essigsäureethylester gewaschen. Anschließend wurde mit konz. wässrigem Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 40-70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 40-70 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.

Die weitere Reinigung erfolgte mittels MPLC (Laufmittel: Chloroform : Methanol/NH₃ = 95 : 5)
Ausbeute: 0.26 g (46 % d. Th.) farbloses Öl

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

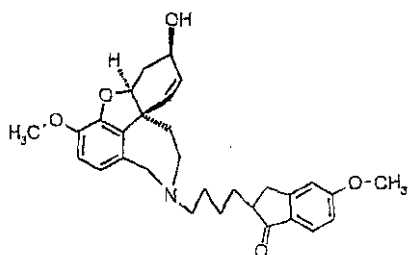
5

¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ 1.53 (ddd, J = 13.8, J = 3.7, J = 2.1, 1H), 1.89-2.09 (m, 4H), 2.27 (t, J = 2.3, 2H), 2.65 (ddd, J = 15.8, J = 1.6, J = 1.6, 1H), 3.15-3.43 (m, 2H), 3.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.13 (b, 1H), 4.58 (b, 1H), 5.91-6.09 (m, 2H), 6.63 (b, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.32 MHz): δ 29.9 (t), 34.5 (t), 44.2 (t), 48.0 (s), 51.5 (t), 55.8 (q), 58.2 (t), 61.9 (d), 72.8 (s), 79.4 (d), 88.6 (d), 111.3 (d), 122.0 (d), 126.8 (d), 127.6 (d), 128.7 (s), 132.9 (s), 144.1 (s), 145.8 (s)

10

Beispiel 151:

SPH-1357 MF 8



15

Herstellung analog Beispiel 6/Stufe 3, jedoch unter Verwendung von 2-(4-Brombutyl)-5-methoxyindan-1-on, farbloser Schaum.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (dd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 2H), 6.04 (m, 2H), 4.60 (b, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.61 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (d, J = 15.1, 5H), 2.52 (b, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 4H); ¹³C-NMR (ppm, CDCl₃): 207.0 (s), 165.3 (s), 162.5 (s), 156.6 (s), 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.5 (s), 127.6 (d), 126.9 (d), 122.0 (d), 115.2 (d), 111.2 (d), 109.6 (d), 88.7 (d), 62.0 (t), 57.6 (t), 55.9 (q), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.4 (d), 47.6 (d), 32.8 (t), 31.5 (t), 29.9 (t), 29.6 (t), 27.4 (t), 25.1 (t).

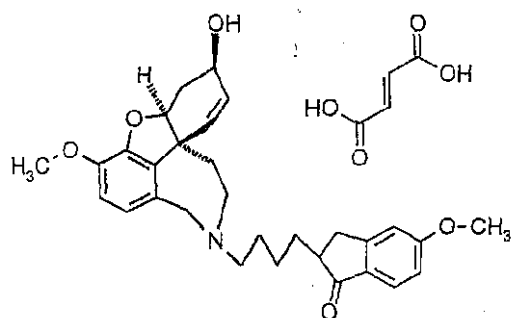
25

Beispiel 155:

SPH-1377 BK-34-2

2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on, fumarat

30



Herstellung aus Beispiel 151 analog Beispiel 7/Herstellung des Fumarats.

Schp.: 107-110°C

5

$C_{30}H_{35}NO_5 \cdot 5/4C_4H_4O_4 \cdot 1 H_2O$

Berechnet C, 64.07 H, 6.44 N, 2.11

Gefunden C, 64.26 H, 6.41 N, 2.23

10

^1H -NMR (ppm, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (b, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.69 (m, 5H), 2.30 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.38 (m, 3H); ^{13}C -NMR (ppm, $CDCl_3$): 206.3 (s), 166.9 (s), 165.3 (s), 157.2 (s), 146.3 (s), 144.6 (s), 133.1 (d), 129.7 (s), 129.4 (s), 126.4 (d), 125.1 (d), 122.5 (d), 115.8 (d), 112.7 (d), 110.3 (d), 86.8 (d), 65.3 (t), 60.0 (t), 56.1 (q), 55.8 (q), 51.1 (t), 47.5 (d), 46.9 (d), 32.5 (t), 32.5 (t), 31.9 (t), 31.2 (t), 30.8 (t), 24.9 (t), 24.2 (t).

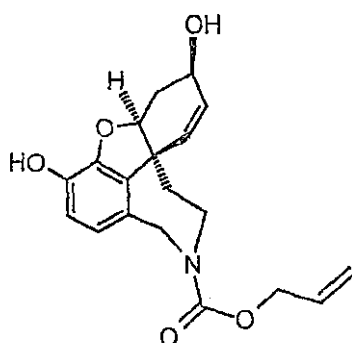
15

Beispiel 157:

20

SPH-1515

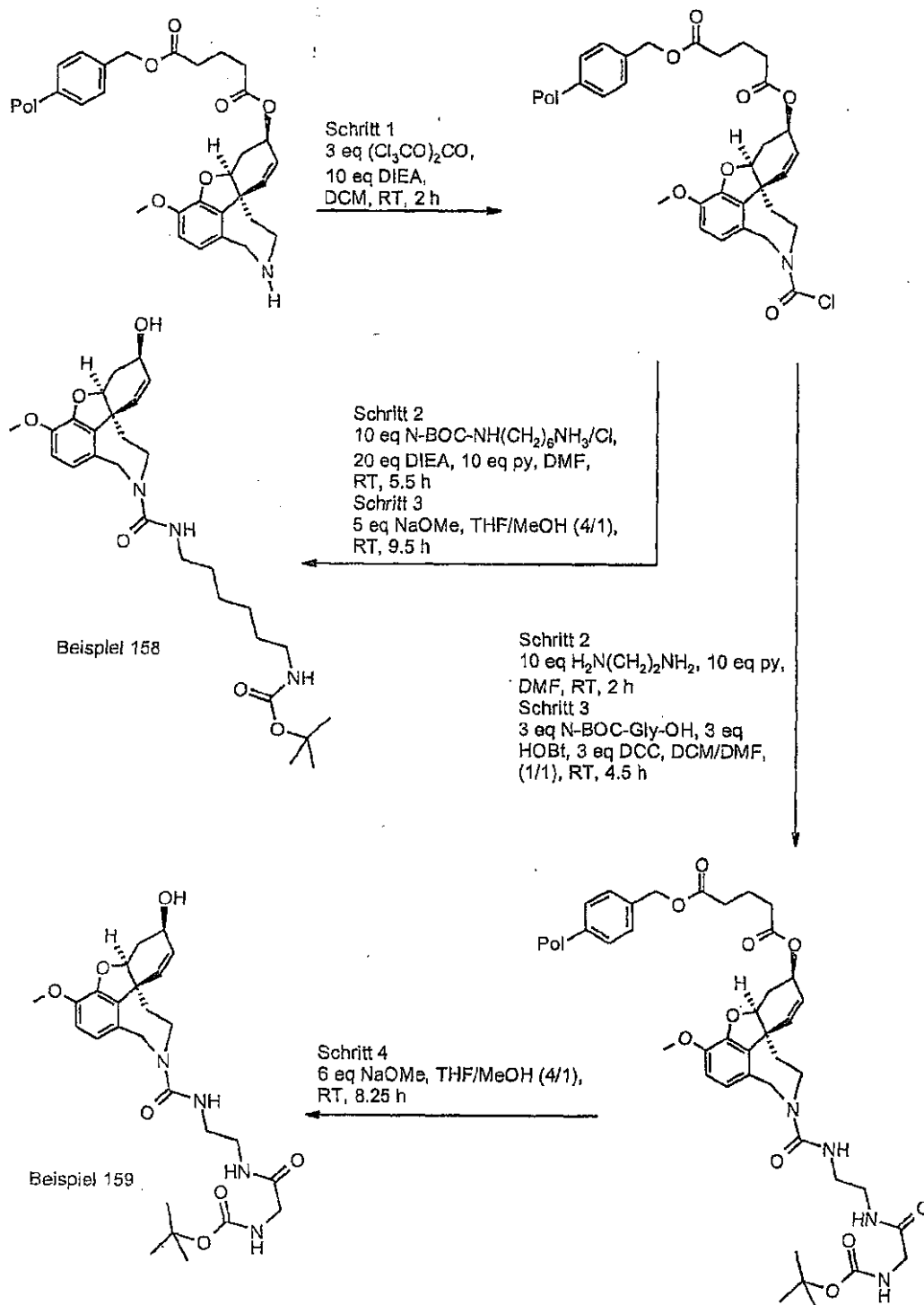
(4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-ylcarbonsäureallylester (ML-7)



25

- Zu einer Suspension von 0.788 g (0.552 g, 2.13 mmol) Norsanguinin (HPLC-Reinheit 70 %) und 10 ml absolutem Dichlormethan werden unter Inertgasatmosphäre mittels einer Spritze über ein Septum 2.11 ml (1.538 g, 19.3 mmol) Triethylamin und 0.81 ml (0.693 g, 6.384 mmol) Trimethylsilylchlorid zugespritzt, und die Suspension wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Währenddessen fällt ein flockiger Niederschlag aus. Dann werden 0.34 ml (0.385 g, 3.192 mmol) Chlorameisensäureallylester unter Eisbadkühlung zugegeben (exotherm). Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von zwei Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt, indem man das Eisbad auftauen läßt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 13 ml 2 N Salzsäure gestoppt, und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird viermal mit jeweils 10 ml 2 N Salzsäure und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen werden einmal mit 20 ml Dichlormethan rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt (HPLC-Reinheit 87.5 %) mittels MPLC gereinigt (50 g Kieselgel, $\nu = 285$ nm, Chloroform/Methanol = 95/5). Nach dem Einengen und dem Trocknen im Hochvakuum wird das Produkt als gelbliches, hochviskoses Öl erhalten, welches beim Einengen aus Dichlormethan kristallisiert. Ausbeute: 0.443 g (1.29 mmol, 61 %), farbloser kristalliner Feststoff, ($M_w = 343.4$), DC: $R_f = 0.55$ (Chloroform/Methanol = 9/1), Schmp.: 197-198°C (Dichlormethan).
- $^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.66 (bs, 0.3 H), 6.52 – 6.76 (m, 2 H), 5.95 (bs, 2 H), 5.72 – 5.90 (m, 1 H), 5.06 – 5.36 (m, 2 H), 4.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.5 H) und 4.79 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.5 H), 4.51 (bs, 3 H), 4.00 – 4.41 (m, 3 H), 3.22 – 3.53 (m, 1 H), 3.13 (bs, 0.3 H), 2.58 (bd, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 1.63 – 2.10 (m, 3 H), $^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS), δ 155.4 und 155.2 (s), 145.4 (s), 140.6 (s), 132.7 und 132.6 (d), 131.9 und 131.7 (s), 128.3 (s), 127.1 (d), 127.0 (d), 121.6 und 121.1 (d), 117.4 und 116.8 (t), 115.8 und 115.7 (d), 87.7 (d), 66.1 und 65.9 (t), 61.8 (d), 51.9 und 51.5 (t), 48.4 (s), 45.9 und 45.4 (t), 37.0 und 36.0 (t), 29.5 (t).

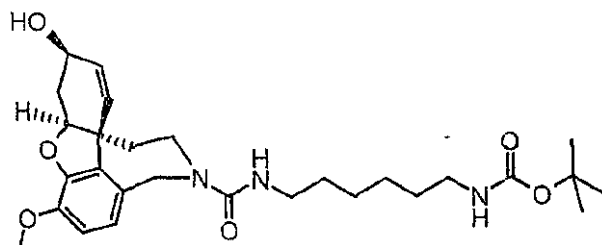
Schema zu Beispiel 158 und 159



Beispiel 158**SPH-1522**

(4aS,6R,8aS)-N¹¹-(N-tert.-Butoxycarbonyl-6-aminohexyl)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)carboxamid (CK-52-6)

5



10

15

0.600 g (0.426 mmol) N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylloxymethyl-Merrifieldharz werden in einer beiderseits verschließbaren 10-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in ausreichend Dichlormethan gequollen und analog der Entschützungs Vorschrift für die Immobilisierung von N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin (Beispiel 147) demaskiert und gewaschen (jeweils 6 ml Lösungsmittel). Anschließend wird das Harz analog der obigen Vorschrift mit 730 µl (0.551 g, 4.260 mmol) Ethyldiisopropylamin und 0.379 g (1.278 mmol) Triphosgen in 6 ml absolutem Dichlormethan umgesetzt. Nach dem Waschen und dem Trocknen des Harzes im Vakuum über Nacht erhält man 0.653 g des N-Chlorocarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylloxymethyl-Merrifieldharzes.

20

25

30

Nach dem Quellen des Harzes (0.103 g, 0.065 mmol) und dem Filtrieren wird es in einer Lösung aus 0.164 g (0.650 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-1,6-diaminohexanhydrochlorid, 222 µl (0.168 g, 1.300 mmol) Ethyldiisopropylamin, 0.053 µl (0.051 g, 0.650 mmol) Pyridin und 2.0 ml Dimethylformamid suspendiert (Um das Hydrochlorid zu lösen, wird die Lösung vorher erwärmt). Anschließend wird die Suspension bei Raumtemperatur 5.5 Stunden geschüttelt. Das Harz wird dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 1 ml) und sechsmal mit Dichlormethan (2 min, 1 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum wird das Harz in 2 ml Tetrahydrofuran für 30 Minuten geschüttelt und nach dem Filtrieren mit einer Lösung aus 0.059 g (0.018 g, 0.325 mmol) 30 %iger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 1.5 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) versetzt. Nach 9.5 Stunden Schütteln bei Raumtemperatur wird die Lösung abfiltriert, und das Harz dreimal mit jeweils 1.5 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) und dreimal mit jeweils 1.5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure neutralisiert, mit 10 ml Dichlormethan verdünnt, einmal mit 15 ml 2 N Salzsäure und zweimal mit jeweils 15 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Das Rohprodukt (0.051 g) wird mittels Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Chloroform/Methanol = 50/1) getrennt.

- 211 -

Nach dem Einengen erhält man ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.030 g (0.058 mmol, 89 %), farbloses Öl ($M_w = 515.7$)

5 DC $R_f = 0.47$ (Chloroform/Methanol = 9/1)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.90 - 6.07 (m, 2 H), 4.23 - 4.70 (m, 5 H),
 4.13 (bs, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.35 (t, $J = 13.5$ Hz, 1.0 H), 2.96 - 3.20 (m, 4 H), 2.67 (bd, $J =$
 10 15.7 Hz, 1 H), 1.65 - 2.10 (m, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 1.06 - 1.40 (m, 8 H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

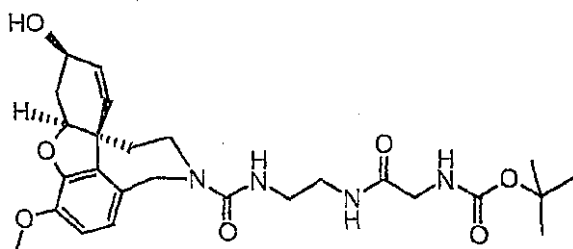
δ 157.2, 156.0, 147.0, 144.7, 132.5, 129.2, 128.1, 126.5, 120.2, 111.2, 88.4, 61.9, 55.9, 51.7,
 48.5, 45.7, 42.1, 40.5, 39.3, 36.6, 30.0, 29.7, 28.4, 26.1, 23.5

15

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 17.8$ min, 98.7 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5.0 μm , 1
 ml/min, 285 nm, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (20/80 für 5 min, 20/80 $\square$ 60/40
 in 12 min, 60/40 für 5 min, v/v)

20 Beispiel 159

N-ferl.-Butyloxycarbonylglycin-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-3-aza-4-oxobutyl]amid (CK-58-2)



25

0.199 g (0.102 mmol) Norgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymethyl-Merrifieldharz werden in
 einer beiderseits verschließbaren 5-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in 2 ml Dichlormethan
 gequollen und nach dem Filtrieren in einer Lösung von 120 μl (0.091 g, 0.700 mmol) Ethyldiiso-
 propylamin in 1.5 ml Dichlormethan suspendiert. Anschließend wird die Suspension mit einer auf
 30 0°C gekühlten Lösung aus 0.062 g (0.210 mmol) Triphosgen und 0.5 ml Dichlormethan versetzt
 und bei Raumtemperatur zwei Stunden geschüttelt. Das Harz wird dreimal mit Dichlormethan (2
 min, 2 ml) und dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 2 ml) gewaschen. Nachfolgend fügt man
 eine Lösung aus 47 μl (0.042 g, 0.700 mmol) Ethylendiamin und 2.0 ml Dimethylformamid zu und

schüttelt die Suspension bei Raumtemperatur. Nach drei Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz sechsmal mit jeweils 2 ml Dimethylformamid (2 min) gewaschen (Der Kaiser-Test ist nicht auswertbar. Die Beads zeigen eine braunrote Färbung). Das Harz versetzt man mit einer Lösung aus 0.037 g (0.210 mmol) N-BOC-Glycin, 0.028 g (0.210 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 1 ml Dimethylformamid und schüttelt die Suspension fünf Minuten. Anschließend werden 0.043 g (0.210 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 1 ml Dichlormethan, zugesetzt. Man schüttelt die Suspension drei Stunden bei Raumtemperatur, filtriert das Harz und wäscht es dreimal mit Dimethylformamid (2 ml, 2 min) und sechsmal mit Dichlormethan (2 ml, 2 min). Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 0.239 g Harz, welches in Tetrahydrofuran für 30 Minuten geschüttelt und nach dem Filtrieren mit einer Lösung aus 0.076 g (0.023 g, 0.63 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 2.0 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) versetzt wird. Nach 8.25 Stunden Schütteln wird die Lösung abfiltriert, und das Harz dreimal mit jeweils 2 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) und dreimal mit jeweils 2 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure neutralisiert, mit 10 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 15 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Das Rohprodukt (0.064 g) wird mittels Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Chloroform/Methanol = 25/1 □ 15/1) getrennt. Nach dem Einengen erhält man ein farbloses Öl.

20 Ausbeute: 0.030 g (0.025 g, 0.048 mmol, 47 %), farbloses Öl ($M_w = 516.6$)

DC $R_f = 0.38$ (Chloroform/Methanol = 9/1)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

25 δ 6.90 (bs, 1 H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.60 - 6.71 (m, 1 H), 5.88 - 6.08 (m, 2 H), 5.39 (bs, 1 H), 5.19 (bs, 1 H), 4.50 - 4.70 (m, 2 H), 4.04 - 4.34 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 3.11 - 3.49 (m, 5 H), 2.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 2.41 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 1.65 - 2.09 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H)

30 HPLC: $t_{Ret} = 15.2$ min, 82.3 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5.0 μ m, 1 ml/min, 285 nm, MeOH/ H₂O (5/95 für 5 min, 5/95 □ 100/0 in 15 min (konvex), 100/0 für 10 min, v/v)

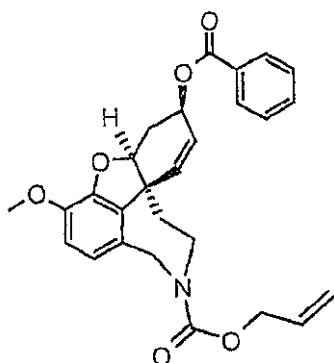
LC/MS: $t_{Ret} = 30.6$ min, (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.8 ml/min, Methanol/H₂O (10/90 für 2 min, 10/90 □ 100/0 in 15 min, 100/0 für 5 min, v/v)

35 APCI-PI-MS

517 (17), 499 (5), 461 (55), 443 (39), 417 (100), 399 (18), 274 (43), 256 (16)

SPH-1524

(4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-ylcarbonsäureallylester (CK-65-1)



5

0.075 g (0.210 mmol) N-Allyloxycarbonylnorgalanthamin, 0.475 g (2.098 mmol) Benzoessäureanhydrid und 0.013 g (0.105 mmol) Dimethylaminopyridin werden in 2 ml Dichlormethan vorgelegt und anschließend mit 0.185 ml (0.136 g, 1.049 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach 13 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, dreimal mit jeweils 5 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, zweimal mit 10 ml 2 N Salzsäure und zweimal mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Der Rückstand wird zweimal jeweils 10 ml Petrolether digeriert, und die Lösung wird abdekantiert. Der Rückstand (0.100 g) wird durch Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Laufmittel = Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1) gereinigt.

20 Ausbeute: 0.066 g (0.080 mmol, 68 %), farbloser Schaum ($M_w = 461.5$)

DC: $R_f = 0.52$ (Essigsäureethylester/Petrolether = 2/1)

mp.: 45 – 49°C (Essigsäureethylester/Petrolether = 2/1)

25

IR: KBr

ν (cm⁻¹) 2946 (m), 1708 (s), 1509 (m), 1483 (m), 1276 (s), 1108 (m), 1056 (m), 714 (m)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

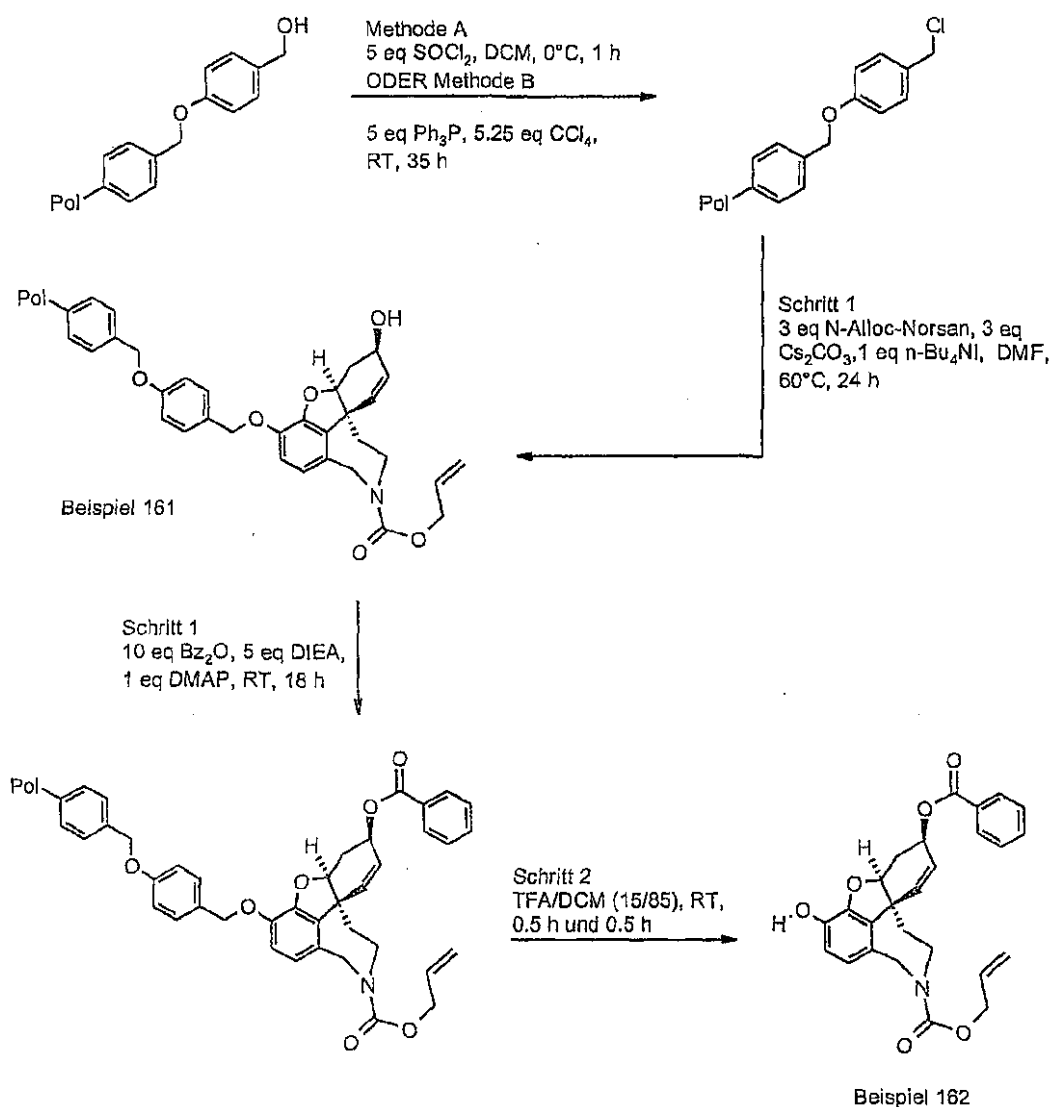
30 δ 8.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.29 – 7.61 (m, 3 H), 6.59 – 6.84 (m, 2 H), 6.28 (d, $J = 10.3$ Hz, 5 H), 6.07 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.76 – 5.99 (m, 1 H), 5.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H),

5.09 - 5.35 (m, 2 H), 4.87 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 22.0$ Hz, 1 H), 4.05 - 4.70 (m, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 3.29 - 3.60 (m, 1 H), 2.81 (bd, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 1.74 - 2.25 (m, 3 H)

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

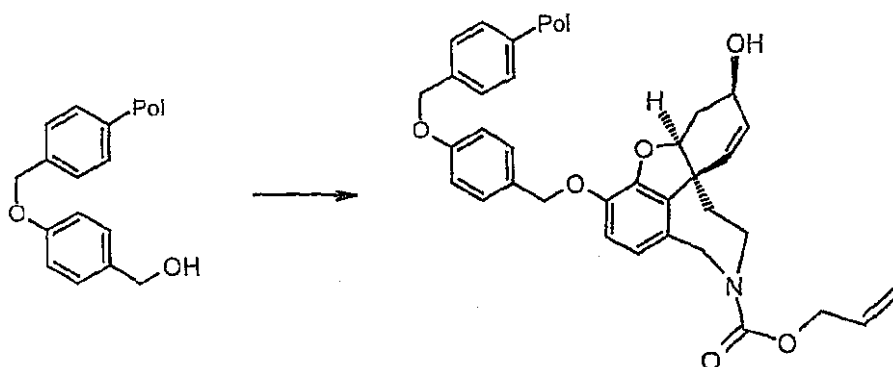
5 δ 166.2 (s), 155.3 und 155.1 (s), 147.4 und 147.3 (s), 144.3 (s), 132.99 und 132.85 (d), 131.7 (d), 131.4 und 131.0 (s), 130.4 (s), 129.9 (d), 128.4 (d), 127.1 (d), 120.7 und 120.2 (d), 117.4 und 116.8 (t), 111.4 und 111.3 (d), 86 (d), 66.1 und 66.0 (t), 63.4 (d), 56.0 (q), 63.8 (d), 51.9 und 51.4 (t), 48.3 (s), 45.8 und 45.4 (t), 37.9 und 37.0 (t), 27.8 (t)

10 Schema zu Beispiel 161 und 162



Beispiel 161**SPH-1525**

Immobilisierung von (4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester an einem para-Hydroxymethylphenoxy-Poly-
 5 styrolharz (Wang-Harz)

**Methode A (CK-63-2)**

- 10 0.257 g (0.244 mmol) Wang-Harz1 werden unter Argonatmosphäre in 3 ml absolutem Dichlormethan für 15 Minuten gerührt. Anschließend tropft man innerhalb von fünf Minuten bei 0°C 86 µl (0.141 g, 1.19 mmol) Thionylchlorid zu. Die Suspension wird bei 0°C eine Stunde lang gerührt. Danach wird das Harz in eine beidseitig verschließbare Polyethylenfritte überführt, fünfmal mit Dichlormethan (2 min, 2.5 ml), zweimal mit Methanol (2 min, 2.5 ml), einmal mit
 15 Dichlormethan (2 min, 2.5 ml) und einmal mit Diethylether (2 min, 2.5 ml) gewaschen. Das Harz wird anschließend im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Schritt 1

- 20 0.2334 g des so hergestellten Chlor-Wang-Harzes, 0.232 g (0.713 mmol) Cäsiumcarbonat, 0.088 g (0.238 mmol) Tetra-n-butylammoniumjodid und 0.245 g (0.713 mmol) N-Alloc-Norsanguinin werden in 3 ml absolutem Dimethylformamid unter Rühren suspendiert. Anschließend rührt man die Suspension für 24 Stunden bei 60°C. Nach fünf Stunden fügt man 1 ml Dimethylformamid hinzu, um den ausgefallenen Niederschlag zu suspendieren. Danach wird das Harz eine
 25 beidseitig verschließbare Polyethylenfritte mit Dimethylformamid/Wasser-Lösung (2/1) überführt, zweimal mit Dimethylformamid/Wasser-Lösung (2/1, 2 min, 2.5 ml), zweimal mit Dimethylformamid/Wasser-Lösung (1/2, 2 min, 2.5 ml), zweimal mit Methanol/Wasser-Lösung (1/1, 2 min, 2.5 ml), zweimal mit Methanol (2 min, 2.5 ml) und sechsmal mit Dichlormethan (2 min, 2.5 ml) gewaschen.

Methode B (CK-63-1)

0.121 ml (0.192 g, 1.247 mmol) Tetrachlorkohlenstoff werden in 2.0 ml absolutem Dichlormethan bei 0°C vorgelegt. Unter Rühren (KPG-Rührer) werden 0.311 g (1.188 mmol) Triphenylphosphin, gelöst in 1.0 ml absolutem Dichlormethan, innerhalb von 15 Minuten bei 0°C zugetropft. Man rührt weitere zehn Minuten bei 0°C und dann weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur, bis

Nachfolgend werden 0.2506 g (0.238 mmol) Wang-Harzi und 1.5 ml Dichlormethan zugefügt, und die Suspension wird für 35 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (300 s⁻¹). Die Aufarbeitung des chlorierten Wang-Harzes erfolgt analog der Methode A. Nach dem Trocknen erhält man 0.2403 g Chlor-Wang-Harz, welches analog dem obigen Schritt 1 mit den gleichen Stoffmengen an Cäsiumcarbonat, Tetra-n-butylammoniumjodid und N-Alloc-Norsanguinin umgesetzt wird.

Beispiel 162

SPH-1526

Feststellung der Beladung, (4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-hydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester

1.1.1 Schritt 1 (CK-63-2)

Zur Feststellung der Beladung und zum Nachweis, daß das N-Alloc-Norsanguinin über die Phenolfunktion an das Harz gebunden wird, wird das Harz, welches durch die Methode A und Schritt 1 erhalten wird, sukzessive mit einer Lösung bestehend aus 0.537 g (2.375 mmol) Benzoessäureanhydrid und 2 ml Dichlormethan und einer Lösung bestehend aus 0.015 g (0.119 mmol) Dimethylaminopyridin, 0.203 ml (0.154 g, 1.188 mmol) Ethyldiisopropylamin und 0.5 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend schüttelt man die Suspension bei Raumtemperatur. Nach 18 Stunden wird das Harz abfiltriert, sechsmal mit jeweils 2.5 ml Dichlormethan (2 min) und einmal mit 2.5 ml Diethylether (2 min) gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 0.3085 g substituiertes Harz, welches in absolutem Dichlormethan für 15 Minuten suspendiert wird und anschließend gut filtriert wird.

Schritt 2

Zur Abspaltung wird das Harz mit 2.5 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan-Lösung (15/85) versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und nochmals mit 2.5 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan-Lösung (15/85) in geschüttelt, filtriert und abschließend viermal mit jeweils 2.5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Filtrate bzw. Extrakte werden mit 10 ml aqua dest aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 6 eingestellt. Die Phasen

- 217 -

werden separiert, und die wäßrige Phase wird dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit jeweils 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung des Rohproduktes (0.078 g) erfolgt mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 2/1). Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.078 g eines farblosen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 95 % rein ist. Der farblose Schaum kann durch Umkristallisation aus Diethylether bei -22°C (Eisfach vom Kühlschrank) gereinigt werden.

Ausbeute: 0.059 g (0.056, 0.0125 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0.41 mmol/g, 61 % der theoretischen Maximalbeladung²), farbloser Schaum ($M_w = 447.5$)

DC: $R_f = 0.29$ (Essigsäureethylester/Petrolether = 1/1)

mp.: 158–159°C (Diethylether)

¹H-NMR: (200.13 MHz, d_6 -DMSO)

δ 7.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 7.38–7.71 (m, 3 H), 6.39–6.63 (m, 3H), 5.73–6.17 (m, 2 H), 5.47 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 5.04–5.33 (m, 2 H), 4.00–4.72 (m, 6 H), 2.60–2.89 (m, 1 H), 2.55 (bd, $J = 18.6$ Hz, 1 H) 2.25 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 1.70–1.93 (m, 2 H)

¹³C-NMR: (50.32 MHz, d_6 -DMSO)

δ 165.4 (s), 154.6 und 154.4 (s), 146.3 (s), 141.3 (s), 133.5 (d), 133.3 (d), 133.2 (d), 131.8 (d), 131.5 (s), 130.2 (s), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.0 (s), 122.2 (d), 120.4 und 120.0 (d), 117.0 und 116.1 (t), 115.0 (d), 84.7 (d), 65.2 und 65.0 (t), 63.8 (d), 51.0 und 50.5 (t), 48.0 (s), 45.1 und 44.7 (t), 37.3 und 36.4 (t), 27.4 (t)

HPLC: $t_{Ret} = 21.41$ min, 95.1 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μ m, 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (15/85 für 5 min, 15/85 $\rightarrow$ 60/40 in 12 min, 60/40 für 5 min, v/v)

(CK-63-1)

Das Harz, welches durch die Methode B und Schritt 1 erhalten wird, wird analog Schritt 1 mit Benzoessäureanhydrid umgesetzt, und nach dem Trocknen unter Vakuum erhält man 0.3004 g des substituierten Harzes. Die Abspaltung des Produktes und die wäßrige Aufarbeitung erfolgen analog Schritt 2. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum erhält man 0.070 g Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrol-

ether = 2/1) gereinigt wird. Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0,051 g eines farblosen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 93 % rein ist.

5 Ausbeute: 0,051 g (0,047 g, 0,0106 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0,35 mmol/g, 52 % der theoretischen Maximalbeladung³), farbloser Schaum ($M_w = 447,5$)

HPLC: $t_{Ret} = 21,41$ min, 92,7 % (Merck Purospher-Säule, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μ m, 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (15/85 für 5 min, 15/85 $\rightarrow$ 60/40 in 12 min, 60/40 für 5 min, v/v)

10

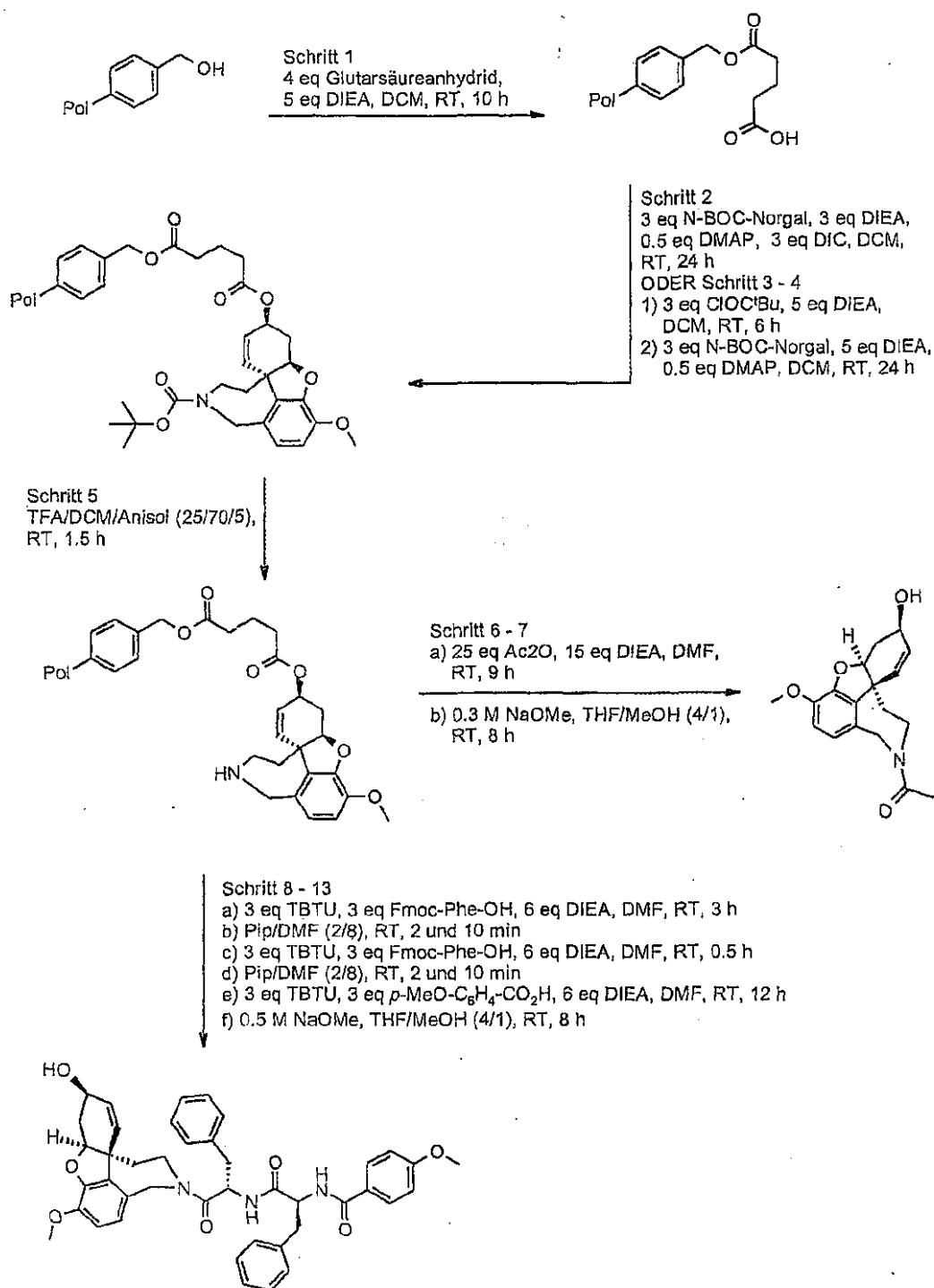
Beispiel 163: Synthese an der festen Phase / manuell

Schema zu Beispiel 163

$$2 \text{ 0.67 mmol/g} = 0.95 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} * 0.95 \text{ mol/g} * (447.5 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol})/1000)$$

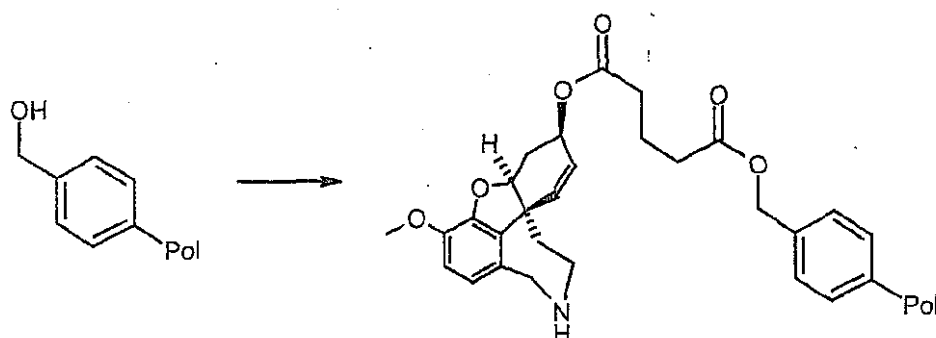
$$3 \text{ 0.67 mmol/g} = 0.95 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} * 0.95 \text{ mol/g} * (447.5 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol})/1000)$$

- 219 -

**Beispiel 163/Schritte 1 - 7**

Immobilisierung von (4aR,6S,8aR)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol an einem Hydroxymethyl-Polystyrolharz (Merrifield-Harz)

- 220 -



Methode A (CK-41-1) Schritte 1 – 2 und 5 – 7

- 5.000 g (5.2 mmol) Hydroxymethyl-Merrifieldharz⁴ werden in einem Dreihalsglasreaktor mit einer am Boden eingelassenen Fritte und KPG-Rührer in 60 ml Dichlormethan für eine Stunde gerührt (300 s⁻¹). Nach dem Filtrieren wird die Suspension mit einer Lösung von 2.373 g (20.8 mmol) Glutarsäureanhydrid, 4.45 ml (3.362 g, 26.0 mmol) Ethyldiisopropylamin in 30 ml absolutem Dichlormethan versetzt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur zehn Stunden gerührt, gefiltert, einmal mit 50 ml Dichlormethan, einmal mit 50 ml Methanol und dreimal mit jeweils 50 ml
- 10 Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird anschließend im Vakuum getrocknet.

- 4.385 g des so hergestellten 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifield-Harz werden für 30 Minuten in 50 ml absolutem Dichlormethan unter Rühren suspendiert und filtriert. Anschließend fügt man 4.569 g (12.23 mmol) N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin und 0.249 g (2.04 mmol)
- 15 Dimethylaminopyridin, beides gelöst in 15 ml Dichlormethan, und 2.10 ml (1.582 g, 12.23 mmol) Ethyldiisopropylamin, gelöst in 5 ml Dichlormethan, zu. Unter Rühren tropft man eine Lösung aus 1.89 ml (1.544 g, 12.23 mmol) Diisopropylcarbodiimid und 5 ml Dichlormethan innerhalb von fünf Minuten bei Raumtemperatur zu. Nach 24 Stunden wird das Harz abfiltriert, mit 40 ml Methanol gewaschen und filtriert. Dann wird das Harz sechsmal mit jeweils 40 ml Dichlormethan (5 min)
- 20 gewaschen und im Vakuum getrocknet.

- Das Harz wird mit 42 ml absolutem Dichlormethan und 3 ml Anisol versetzt und 30 Minuten gerührt (150 s⁻¹) gerührt. Anschließend werden unter Rühren (300 s⁻¹) 15 ml Trifluoressigsäure innerhalb von 15 Minuten hinzugefügt. Anschließend wird die Suspension 60 Minuten gerührt (150 s⁻¹), filtriert und mit Dichlormethan (2 x 40 ml, 5 min), mit Dichlormethan/Dimethyl-
- 25 formamid/Triethylamin (5/4/1) (3 x 40 ml, 5 min) und abschließend mit Dichlormethan (5 x 40 ml, 5 min) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 4.353 g Harz.

- Zur Feststellung der Beladung werden 0.2384 g des Harzes in 3 ml Dimethylformamid in einer beidseitig verschließbaren Polyethylenfritte suspendiert. Nach dem Filtern wird das Harz in einer
- 30 Lösung aus 177 µl (0.191 g, 1.875 mmol) Essigsäureanhydrid, 180 µl (0.136 g, 1.050 mmol)

⁴ Hydroxymethyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

Ethyl-diisopropylamin und 2 ml Dimethylformamid neun Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Waschen (Dimethylformamid (3 x 2.5 ml, 2 min) und Tetrahydrofuran-/Methanol (4/1) (5 x 2.5 ml, 2 min) zeigt das Harz mit dem Chloranil-Test keine Reaktion. Man suspendiert das Polymer in einer 0.3 M Natriummethanolat-Lösung in Tetrahydrofuran/Methanol (4/1). Das Harz wird 8 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und mit Methanol/Di-chlormethan (1/1, 3 x 2.5 ml) und mit Dichlormethan (3 x 2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird mit ca. 10 ml Dichlormethan verdünnt, mit jeweils 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Diethylether/Ethanol = 100/15). Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.028 g eines gelblichen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 10 % andere Verunreinigungen enthält.

Ausbeute: 0.025 g (0.080 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0.34 mmol/g, 45 % der theoretischen Maximalbeladung⁵), gelblicher Schaum ($M_w = 315.4$)

DC: $R_f = 0.29$ (Diethylether/Ethanol = 100/15)

IR: KBr
 ν (cm^{-1}) 3551 (v), 3305 (bm), 2926 (m), 2864 (v), 1650 (m), 1615 (s), 1443 (m), 1257 (m), 1070 (m)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)
 δ 6.54 - 6.89 (m, 2 H), 5.75 - 6.09 (m, 2 H), 5.14 - 5.33 (m, 0.3 H), 4.32 - 4.74 (m, 3.3 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.86 - 4.00 (m, 0.3 H), 3.81 und 3.79 (s, 3 H), 3.56 - 3.76 (m, 0.8 H), 3.23 (bt, $J = 12.6$ Hz, 0.8 H), 2.67 (bd, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 2.38 (bs, 0.7 H), 2.06 (m, 3 H), 1.62 - 2.00 (m, 3 H),

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 13.9$ min, 89.8 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (05/95 für 5 min, 05/95 $\rightarrow$ 60/40 in 10 min, 60/40 für 10 min, v/v, pH 10)

Methode B (CK-43-2), Schritte 1 und 3 - 7
 3.500 g (3.64 mmol) Hydroxymethyl-Merrifield-Harz⁶ werden analog der unter Methode A beschriebenen Methode mit 1.661 g (14.6 mmol) Glutarsäureanhydrid, 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) Ethyl-diisopropylamin und 0.044 g (0.364 mmol) Dimethylaminopyridin in 20 ml absolutem

⁵ $0.75 \text{ mmol/g} = 1.04 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} \cdot 1.04 \text{ mol/g} \cdot (387.4 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol})/1000)$

⁶ Hydroxymethyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

- 222 -

- Dichlormethan umgesetzt. Nach dem Waschen wird das Harz sukzessive mit einer Lösung aus 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) Ethyldiisopropylamin und 10 ml absolutem Dichlormethan und mit einer Lösung aus 1.34 ml (1.317 g, 10.92 mmol) Pivaloylchlorid und neun Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Waschen (Dichlormethan (4 x 30 ml, 5 min),
- 5 Tetrahydrofuran (30 ml, 5 min) und Dichlormethan (2 x 30 ml, 5 min) wird das Harz sukzessive mit 4.061 g (10.87 mmol) *N*-*tert*.-Butoxycarbonylnorgalanthamin und 0.222 g (1.82 mmol) Dimethylaminopyridin, beides gelöst in 15 ml Dichlormethan, und 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) Ethyldiisopropylamin, gelöst in 15 ml Dichlormethan, zu. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung abfiltriert, und das Harz mit 40 ml einer trockenen Lösung aus Methanol und
- 10 Dichlormethan versetzt und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren, dem sechsmaligen Waschen mit Dichlormethan und dem Trocknen im Vakuum wird analog der Methode A das Harz mit 40 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan/Anisol (25/70/5), gewaschen und getrocknet. Man erhält 4.145 g eines gelben Harzes. Davon werden 0.2214 g des Harzes zur Bestimmung der Beladung analog der Methode umgesetzt und gereinigt. Man erhält 0.024 g
- 15 eines gelblichen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 90 % rein ist.

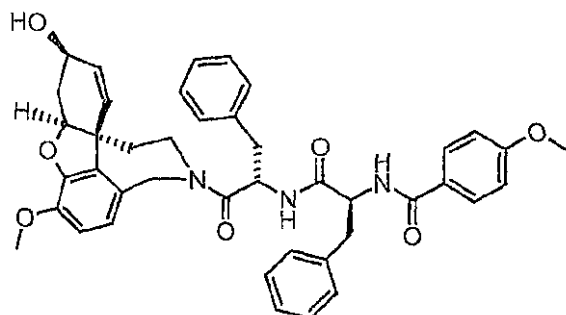
Ausbeute: 0.022 g (0.069 mmol, Das entspricht einer Beladung von 0.31 mmol/g, 41 % der theoretischen Maximalbeladung)

- 20 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 14.4$ min, 89.0 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (05/95 für 5 min, 05/95 $\rightarrow$ 60/40 in 10 min, 60/40 für 10 min, v/v, pH 10)

Beispiel 163/Schritte 8 – 13

25 SPH-1528

1.2 N-P-METHOXYBENZOYL-PHENYLALANYL-PHENYLALANIN-((4AS,6R,8AS)-6-HYDROXY-3-METHOXY-5,6,9,10-TETRAHYDRO-4AH-[1]BENZOFURO[3A,3,2-EF][2]BENZAZEPIN-11(12H)-YL)AMID (CK-47-1)



30

0.245 g (0.076 mmol) *N*-*tert*.-Butoxycarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylloxymethyl-

- Merrifieldharz werden in einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte zweimal 15 Minuten in 3 ml Dimethylformamid gequollen und nach dem Filtrieren in einer Lösung von 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-Phenylalanin und 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in jeweils 1 ml Dimethylformamid suspendiert und fünf
- 5 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend fügt man 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid zu. Die Suspension wird bei Raumtemperatur 3 Stunden geschüttelt. Das Harz wird sechsmal mit Dimethylformamid (1 min, 2.5 ml) gewaschen und in einer 20 %igen Piperidin-Lösung in Dimethylformamid für jeweils zwei und zehn Minuten bei Raumtemperatur suspendiert. Nach sechsmaligen Waschen mit Dimethylformamid (1 min, 2.5
- 10 ml) wird das Harz analog dem ersten Peptidkupplungsschritt mit 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-Phenylalanin und 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in jeweils 1 ml Dimethylformamid und 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid umgesetzt, mit Dimethylformamid gewaschen, in 20 %iger Piperidin-Dimethylformamid-Lösung geschüttelt und wiederum sechsmal
- 15 mit Dimethylformamid (1 min, 2.5 ml) gewaschen. Anschließend gibt man sukzessive Lösungen von 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-Phe-OH in 1 ml Dimethylformamid, 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in 1 ml Dimethylformamid und 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid zu, und schüttelt die Suspension 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Kaiser-Test zeigt vollständige Umsetzung an.
- 20 Anschließend wird analog der oben beschriebenen Prozedur gewaschen, in Piperidin-Dimethylformamid-Lösung suspendiert und wiederum mit Dimethylformamid gewaschen. Nach erneuter sukzessiver Zugabe von 0.026 g (0.169 mmol) *p*-Methoxybenzoesäure in 1 ml Dimethylformamid, 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in 1 ml Dimethylformamid und 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol)
- 25 Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid wird das Harz über Nacht geschüttelt, da der Kaiser-Test nach 30 Minuten aufgrund einer grünbläulichen Färbung nicht eindeutig gewesen ist. Das Harz wird filtriert, dreimal mit Dimethylformamid, fünfmal mit Dichlormethan und mit Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Das Harz (0.251 g) wird für 30 Minuten in THF suspendiert, filtriert und in einer Lösung aus 0.250 g (1.39 mmol) 30 %iger
- 30 Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 2.5 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) suspendiert. Nach acht Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz sechsmal mit jeweils 3 ml Dichlormethan/Methanol extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit 106 µl (0.158 g, 1.39 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert, konzentriert und mit präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 100/5) getrennt. Die produkthaltige Kieselgelfraktion
- 35 wird mit Chloroform/Methanol (9/1) extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden nochmals über einen Filter (Porendurchmesser 0.2 µm) gefiltert, eingeeengt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.041 g (0.029 g, 0.041 mmol, 53 %), rosafarbenes Wachs ($M_w = 701.8$). Das Produkt

enthält ein Nebenprodukt (0.006 g, 0.008 mmol, 10 %), daß laut LC/MS ein Diastereomer des Hauptprodukt ist.

DC $R_f = 0.43$ (Chloroform/Methanol = 20/1)

5

HPLC: $t_{Ret} = 2.7$ min, 70.4 % (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.5 ml/min, 285 nm, Methanol/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (30/70 v/v)

LC/MS: $t_{Ret} = 30.6$ min, 73 %, (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.5

10

ml/min, Methanol/ H_2O (5/95 v/v für 2 min, 5/95 $\square$ 40/60 v/v in 15 min, 40/60 v/v für 5 min)

APCI-PI-MS

702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (13)

APCI-NI-MS

15

700

$t_{Ret} = 35.6$ min, 8 %, (diastereomere Nebenprodukt)

APCI-PI-MS

702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (13)

APCI-NI-MS

20

700

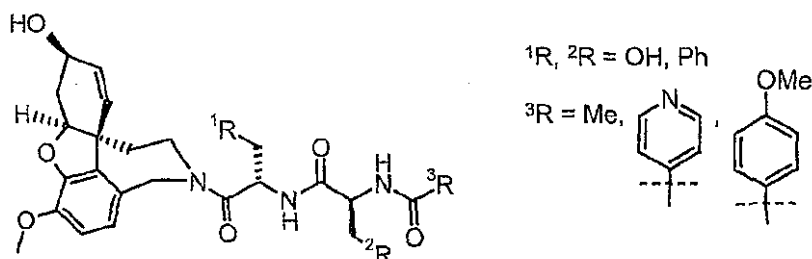
1.3

1.4 **BEISPIEL 163 – 167: SYNTHESE AM ROBOTER**

1.5

1.6 **N-P-CARBOXYL-DIPEPTOYL-((4*AS*,6*R*,8*AS*)-6-HYDROXY-3-METHOXY-5,6,9,10-TETRAHYDRO-4*AH*-[1]BENZOFURO[3*A*,3,2-*EF*][2]BENZAZEPIN-11(12*H*)-YL)AMID (CK-59-1)**

5



- Jeweils 0,300 g (0.102 mmol) Norgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymethyl-Merrifieldharz werden in Polyethylenreaktoren mit Fritte eines Syntheseroboters (Syro II MultiSynTech) vorgelegt und mit 3 ml absolutem Dimethylformamid versetzt. Nach fünfminütigen Stehen werden die Suspensionen 25 Minuten bei 23°C in Intervallen gerührt. Alle folgenden Operationen erfolgen bei dieser Temperatur. Danach werden die Harze einmal mit 3 ml Dimethylformamid gewaschen und sukzessive mit einer Lösung bestehend aus 0.119 g (0.306 mmol) Fmoc-Phenylalanin bzw. 0.117 g (0.306 mmol) N-Fmoc-O-tert.-Butylserin und 1.5 ml Dimethylformamid und mit einer Lösung aus 0.112 g (0.306 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat und 1 ml Dimethylformamid versetzt. Anschließend werden die Harzsuspensionen fünf Minuten gerührt. Dann fügt man 105 µl (0.079 g, 0.612 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid zu. Die Suspensionen werden 3 Stunden gerührt, für zwei Minuten abgesaugt und jeweils mit einer Lösung bestehend aus 241 µl (0.260 g, 2.550 mmol) Essigsäureanhydrid, 437 µl (0.330 g, 2.550 mmol) Ethyldiisopropylamin und 3 ml Dimethylformamid versetzt. Nach 15-minütigen Rühren und zweiminütigen Abfiltrieren werden die Harze sechsmal mit Dimethylformamid (3 ml, 2 min) gewaschen, in einer 20 %gen Piperidin-Lösung in Dimethylformamid für jeweils sechs und 15 Minuten suspendiert bzw. gerührt. Nach sechsmaligen Waschen mit Dimethylformamid (2 min, 3 ml) werden die Harze analog dem ersten Peptidkupplungsschritt mit Fmoc-Phenylalanin bzw. N-Fmoc-O-tert.-Butylserin umgesetzt, die nicht umgesetzten Aminfunktionen mit Essigsäureanhydrid maskiert und mit 20 %ger Piperidin-Dimethylformamid-Lösung die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten. Anschließend wird analog der oben beschriebenen Prozedur gewaschen, mit Lösungen bestehend aus 0.047 g (0.306 mmol) *p*-Methoxybenzoesäure bzw. 0.038 g (0.306 mmol) Isonicotinsäure in 2.5 ml Dimethylformamid versetzt und fünf Minuten gerührt. Dann werden jeweils Lösungen von 48 µl (0.039 g, 0.306 mmol) Diisopropylcarbodiimid 241 µl und 0.5 ml 1,2-Dichloroethan zugefügt. Es wird für drei Stunden gerührt. Die Harze werden filtriert (2 min), dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 3 ml), sechsmal mit Dichlormethan (2 min, 3 ml) gewaschen, für zehn Minuten bei 40°C trocken gesaugt und

anschließend im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Der Kaiser-Test ist bei allen Harzen (0.250 bis 0.377 g) negativ.

Die Harze, die O-tert.-butylgeschützte Serin-Reste enthalten, werden sukzessive mit 1 ml Dichlormethan, 0.125 ml Phenol, 0.125 ml Anisol und 3.75 ml Trifluoressigsäure versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden die Lösungen abfiltriert, und die Harze werden dreimal mit Dichlormethan (2 min, 3 ml), dreimal mit Dichlormethan/Ethylidisopropylamin (95/5, 2 min, 3 ml), dreimal mit jeweils Dichlormethan (2 min, 3 ml) und dreimal mit Tetrahydrofuran (2 min, 3 ml) gewaschen und unter verminderten Druck getrocknet.

- 10 Die Harze werden in beidseitig verschließbare 5 ml-Polyethylenfritten transferiert, für 30 Minuten in THF suspendiert, filtriert und in einer Lösung aus 0.092 g (0.028 g, 0.510 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) suspendiert. Nach sechs Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz fünfmal mit jeweils 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit Dowex 50W (eine Spatelspitze) und NaHCO₃ (eine Spatelspitze) neutralisiert. Die Suspensionen werden über etwas Cellite filtriert, die Filtercellite wird zweimal mit 5 ml Dichlormethan nachgespült. Die Filtrate werden konzentriert und mit präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Chloroform/Methanol = (10/1) für CK-49-1-IPP-3, CK-59-MPP-1, CK-59-IPP-2, CK-59-AcPP-3, Chloroform/Methanol = (4/1) für CK-59-IPP-4 und Chloroform/Methanol = (6/1) für CK-59-MPP-5) gereinigt. Die produkthaltigen Kieselgelfractionen werden mit Chloroform/Methanol (9/1) extrahiert und filtriert. Die eingeeengten Extrakte werden nochmals über einen Filter (Porendurchmesser 0.2 µm) gefiltert, weiter eingeeengt und im Vakuum getrocknet.

- 25 HPLC Phenomenex Synergi Polar-RP-Säule, 4.6 mm x 150 mm, 4.0 µm, 1.0 ml/min, Methanol/ 20 mM Cl₃CCO₂H in H₂O (20/80 für 5 min, 20/80 □ 80/20 in 20 min, 80/20 für 10 min, v/v)

LC/MS Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 µm, 0.8 ml/min, Methanol/H₂O (10/90 für 2 min, 10/90 □ 100/0 in 15 min, 100/0 für 5 min, v/v)

30 Ergebnis

	Beispiel	SPH-Nummer	Aminosäure 1 und 2	Carboxylrest 3	R _f -Wert
CK-59-MPP-1-1	163	SPH-1528	Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0.60 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-MPP-1-2			Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0.45 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-49-1-IPP-3-1	166	SPH-1528	Ph, Ph	p-NC ₆ H ₄	0.40 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 9/1)

CK-59-AcPP-3-1	164	SPH-1528	Ph, Ph	Me	0.52 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-AcPP-3-2			Ph, Ph	Me	0.43 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-ISS-4-1	165	SPH-1528	OH, OH	p-NC ₅ H ₄	0.22 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-ISS-4-2			OH, OH	p-NC ₅ H ₄	0.17 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-MSS-5-1	167	SPH-1528	OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0.37 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-MSS-5-2			OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0.27 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)

Ausbeuten

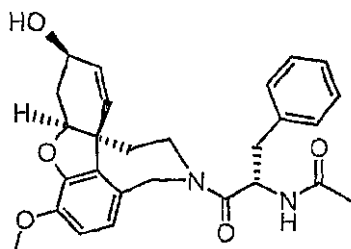
Beispiel	Code	HPLC (t _{Ret} , Reinheit)	LC/MS	Ausbeute und Bemerkung
163	CK-59-MPP-1-1	29.90 min (71 %)	t _{Ret} = 10.90 min APCI, Neg 700 (100) APCI, Pos 702 (63), 684 (8), 421 (100), 274 (5), 256 (15)	0.021 g (0.015 g, 0.021 mmol, 21 %)
	CK-59-MPP-1-2	29.35 min (24 %)	t _{Ret} = 10.90 min APCI, Neg 700 (100), 682 (7), 606 (13) APCI, Pos 702 (63), 684 (26), 608 (28), 421 (100), 274 (11), 256 (19)	0.014 g (0.003 g, 0.005 mmol, 5 %); racemisiertes Produkt
166	CK-49-1-IPP-3-1	24.91 min (59 %)	t _{Ret} = 20.22 min APCI, Neg 671 (100) APCI, Pos 673 (100), 655 (18), 421 (7), 274 (6), 256 (53)	0.067 g (0.040 g, 0.059 mmol, 58 %)
164	CK-59-AcPP-3-1	26.50 min (50 %)	t _{Ret} = 10.08 min APCI, Neg 608 (100)	0.058 g (0.029 g, 0.048 mmol, 47 %)

			APCI, Pos 610 (100), 592 (15), 421 (17), 274 (8), 256 (40)	
	CK-59-AcPP-3-2	26.09 min (54 %)	$t_{\text{Ret}} = 10.01 \text{ min}$ APCI, Neg 608 (100) APCI, Pos 610 (100), 592 (24), 421 (20), 274 (18), 256 (69)	0.019 g (0.011 mmol, 0.017 mmol, 17 %); racemisiertes Produkt
165	CK-59-ISS-4-1	14.67 min (92 %)	$t_{\text{Ret}} = 7.49 \text{ min}$ APCI, Neg 551 (100), 533 (26), 521 (17), 491 (6) APCI, Pos 553 (100), 535 (36), 403 (6), 385 (9), 256 (100)	0.009 g (0.008 g, 0.015 mmol, 15 %)
	CK-59-ISS-4-2	15.90 min (48 %)	$t_{\text{Ret}} = 7.63 \text{ min}$ APCI, Neg 551 (100), 533 (25), 521 (19), 491 (5) APCI, Pos 553 (100), 535 (70), 517 (7), 274 (9), 256 (57)	0.004 g (0.002 g, 0.003 mmol, 3 %); racemisiertes Produkt
167	CK-59-MSS-5-1	21.12 min (27 %) und 21.57min (26 %)	$t_{\text{Ret}} = 8.35 \text{ min}$ APCI, Neg 580 (100), 562 (17), 550 (15), 520 (6) APCI, Pos 582 (49), 564 (43), 546 (67), 361 (100), 256 (55) $t_{\text{Ret}} = 8.49 \text{ min}$ APCI, Neg 580 (100), 562 (21), 550 (16), 520 (9) APCI, Pos 582 (43), 564 (47), 546 (51), 361 (100), 256 (64)	0.013 g (0.007 g, 0.012 mmol, 12 %); racemisiertes Produkt
	CK-59-MSS-5-2	21.27 min (10 %) und 21.58 (15 %)	$t_{\text{Ret}} = 8.39 \text{ min}$ APCI, Neg 580 (100) $t_{\text{Ret}} = 8.64 \text{ min}$ APCI, Neg	0.008 g (0.002 g, 0.003 mmol, 3 %); racemisiertes Produkt

			580 (100), 562 (35), 550 (14) APCI, Pos 582 (63), 564 (77), 546 (77), 361 (100), 256 (63)	

Beispiel 167b**SPH-1543**

- 5 Als Nebenprodukt wurde N-Acetyl-phenylalanin-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzo-furo-[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)-yl)amid erhalten:



	Code	HPLC (t _{Ret} , Reinheit)	LC/MS und R _f -Wert	Ausbeute und Bemerkung
	CK-59- IPP-2-1	23.49 min (67 %)	t _{Ret} = 9.37 min APCI, Neg 461 (100) APCI, Pos 463 (100), 445 (8), 274 (17), 256 (31) 0.50 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)	0.036 g (0.031 g, 0.077 mmol, 76 %)
	CK-59- IPP-2-2	23.60 min (66 %)	t _{Ret} = 9.40 min APCI, Neg 461 (100) APCI, Pos 463 (100), 445 (17), 274 (32), 256 (60) 0.36 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)	0.012 g (0.008 g, 0.17 mmol, 17 %); racemisiertes Produkt

Beispiel 170**SPH-1371**

(4a α ,6b,8aR*)-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-[3-(1-piperidiny)propyl]-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Dihydrobromid, Dihydrat

5

Herstellung aus der freien Base durch Behandeln mit HBr/EtOH

$[\alpha]_D^{20} = -92.5^\circ$ (c 0.24, H₂O)

10

Allgemeine Vorschrift – "Thiophen-Derivate" (Beispiel 171-172)

1.1 Äquivalente Norgalanthamin und 1 Äquivalent des entsprechenden Thienyl-halogenides wurden zusammen mit 3 Äquivalenten fein gepulvertem, wasserfreiem K₂CO₃ in trockenem Acetonitril (10 Gew%-ige Lösung) 24 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Der vollständige Umsatz wurde mittels DC geprüft.

15

Nach Abkühlen der Lösung wurde filtriert und der K₂CO₃-Rückstand mehrmals unter DC Kontrolle mit trockenem Acetonitril gewaschen. Das nach dem Eindampfen erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

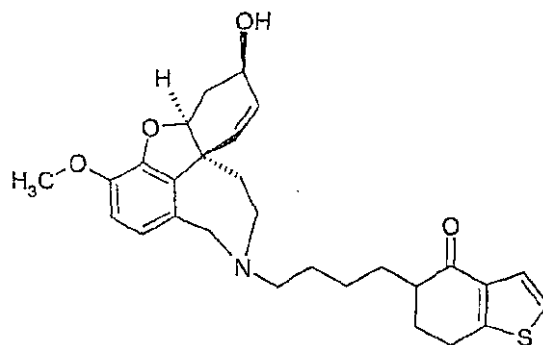
20

Beispiel 171**SPH-1490**

6,7-Dihydro-5-(4-((4a α ,6R,8a α S)-6-hydroxy-3-methoxy-4 α ,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-butyl)-benzo[b]thiophen-4(5H)-on

25

C₂₈H₃₃NO₄S (479.64)



30

SPH-1490

Norgalanthamin: 500 mg (1.83 mmol)

5-(4-Brombutyl)-6,7-dihydro-benzo[b]thiophen-4(5H)-on: 479 mg (1.67 mmol)

K₂CO₃: 693 mg (5.01 mmol)

5 ca. 4 ml Acetonitril

Rohprodukt: 450 mg

Flash-Chromatographie: Ethylacetate : Triethylamin = 100 : 2

10 Ausbeute: 440 mg (50 %) hellgelbes Pulver

¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.34 (d, J = 5.26, 1H), 7.04 (d, J = 5.26, 1H), 6.66 (d, J = 8.18, 1H), 6.62 (d, J = 8.18, 1H), 6.09 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.11-1.83 (m, 4H), 1.63-1.09 (m, 6H)

¹³C (100 MHz, CDCl₃):

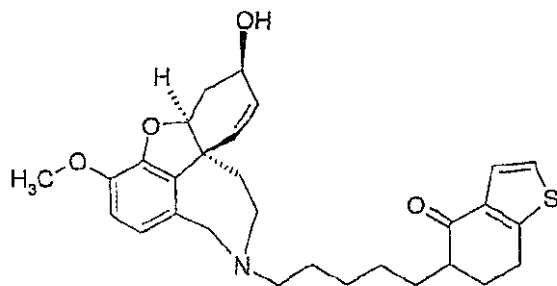
δ 195.2 (s), 154.8 (2*s), 145.8 (s), 144.4 (s), 136.8 (s), 132.9 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 125.1 (d), 123.2 (d), 122.4 (d), 111.3 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 58.1 (t), 55.9 (q), 51.4 (t), 51.3 (t), 48.2 (s), 46.2 (d), 29.9 (t), 29.5 (t), 28.9 (t), 28.8 (t), 28.5 (t), 24.8 (t), 24.2 (t)

Beispiel 172

SPH-1491

6,7-Dihydro-5-[5-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-pentyl]-benzo[b]thiophen-4(5H)-on

30 C₂₉H₃₅NO₄S (493.67)



SPH-1491

- Norgalanthamin: 200 mg (0.73 mmol)
 5-(5-Brompentyl)-6,7-dihydro-benzo[b]thiophen-4(5H)-on: 201 mg (0.67 mmol)
 K₂CO₃: 277 mg (2.00 mmol)
 5 ca. 4 ml Acetonitril

Rohprodukt: 430 mg

Flash-Chromatographie: Ethylacetate : Triethylamine = 100 : 2

- 10 Ausbeute: 240 mg (66.3 %) hellgelbes Pulver

¹H NMR (400MHz, CDCl₃):

- δ 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H),
 6.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.83 (d, J = 15.2, 1H), 4.14-4.10
 15 (m, 1H), 3.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.07 (dt, J = 17.2,
 5.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 17.2, 9.1, 4.7 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.26 (m, 1H),
 2.10-1.8 (m, 4H), 1.61-1.21 (m, 8H)

¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃):

- δ 195.7 (s), 155.1 (2*s), 146.2 (s), 144.5 (s), 137.3 (s), 133.5 (s), 128.0 (d), 127.3 (d), 125.5 (d), 123.6
 20 (d), 122.5 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (d), 58.1 (t), 56.3 (q), 51.3 (t), 48.8 (s), 46.7 (d), 33.2 (t), 30.3
 (t), 30.0 (t), 29.9 (t), 29.4 (t), 27.8 (t), 27.6 (t), 27.5 (t), 24.6 (t)

Allgemeine Vorschrift – "Azacycloalkyl-Derivate" (Beispiel 173-176)

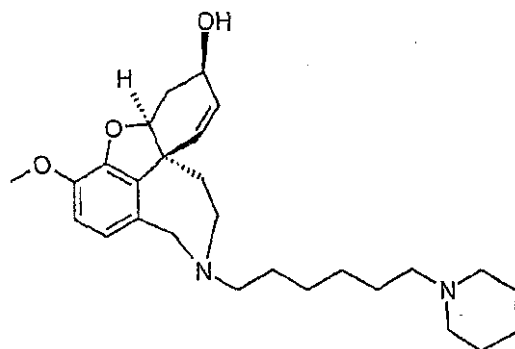
- 25 1 Äquivalent Norgalanthamine und 3 Äquivalente des entsprechenden Aminoalkylhalogenides
 wurden zusammen mit 3 Äquivalenten fein gepulvertem, trockenem K₂CO₃ in trockenem
 Acetonitril (ca. 10 Gew%-ige Lösung) für 24 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Der
 vollständige Umsatz wurde mittels DC kontrolliert.
 30 Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der verbleibende Rückstand in 2n HCl aufgelöst.
 Nach 2-maliger Extraktion mit Diethylether wurde mit 10% NaOH-Lösung alkalisch gestellt und
 erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde eingedampft und
 mittels Flash-Chromatographie gereinigt (CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 10 : 1 : 0.5).
 Die angegebenen Ausbeuten der Reaktionen beziehen sich auf 500 mg (1.83 mmol)
 35 Norgalanthamin als Ausgangsprodukt und wurden nach Flash-Chromatographie bestimmt

Beispiel 173

SPH-1492

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

5 C₂₇H₄₀N₂O₃ (440.63)



SPH-1492

10 Ausbeute: 161 mg (20 %) gelbliches Öl

¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H),
6.01 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.13 (d, J = 15.6, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, J =
15 15.6, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.15 (m, 1H), 2.69 (ddt, J = 15.7, 3.4, 1.6 Hz, 1H) 2.55-2.25 (m, 8H), 2.10-2.0
(m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.9, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.65-1.2 (m, 16H)

¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 146.2 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (d), 59.9
(t), 58.1 (t), 56.3 (q), 54.9 (4*t), 51.9 (t), 48.8 (s), 33.3 (t), 30.3 (t), 28.0 (t), 27.9 (t), 27.8 (t), 27.1 (t), 26.2
20 (t), 24.8 (t)

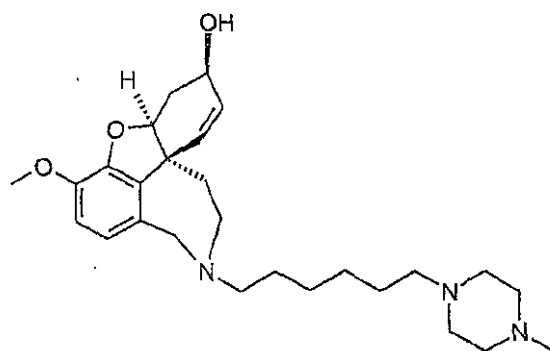
Beispiel 174

SPH-1493

25

(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(6-(4-methylpiperazin)-1-yl-hexyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

30 C₂₇H₄₁N₃O₃ (455.65)



SPH-1493

Ausbeute: 208 mg (25 %) gelbliches Öl

5

^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.66 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.61 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.09 (d, $J = 10.23$, 1H), 6.0 (dd, $J = 9.94$, 4.97, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 15.8$, 1H), 3.40-3.30 (m 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.63-2.30 (m 12H), 2.29 (s, 3H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.57-1.17 (m, 10H)

10

^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 146.2 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d) 62.5 (d), 59.1 (t), 58.2 (t), 56.3 (q), 55.5 (2*t), 53.6 (3*t), 51.9 (t), 48.8 (s), 46.5 (q), 33.3 (t), 30.4 (t), 27.98 (t), 27.83 (t), 27.74 (t), 27.23 (t)

15

Beispiel 175

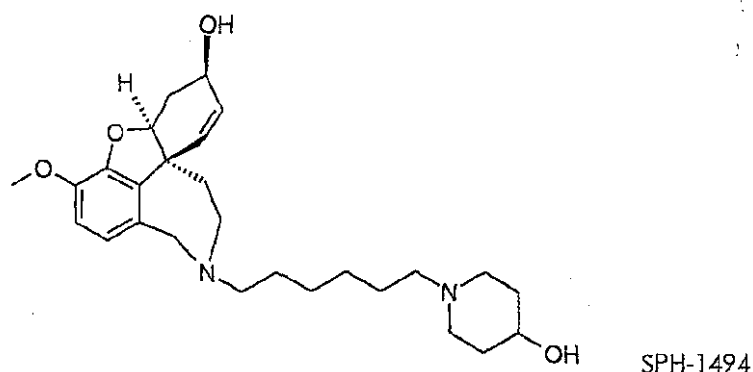
SPH-1494

F

20

[4aS,6R,8aS]-3-methoxy-11-[6-(4-hydroxypiperidin)-1-yl-hexyl]-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ (456.63)



Ausbeute: 200 mg (24 %) gelbliches Öl

5 ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.81 (s+m, 4H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 15.4$, 1H), 2.52-2.36 (m, 4H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 5H), 1.32-1.20 (m, 4H)

10 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 146.2 (s), 144.5 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (2*d) 58.9 (2*t), 58.2 (t), 56.3 (q), 51.9 (2*t), 51.3 (t), 48.8 (s), 34.6 (t), 33.4 (t), 30.4 (t), 28.0 (t), 27.8 (2*t), 27.7 (t), 27.3 (t)

15

Beispiel 176

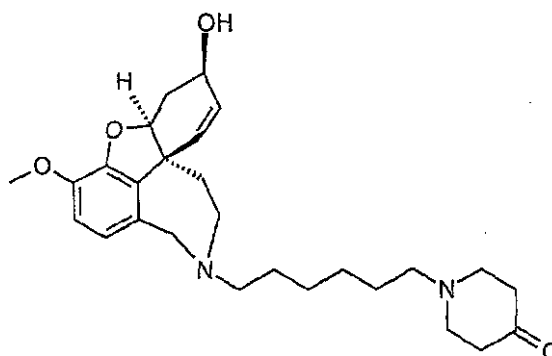
SPH-1521

1-(6-[[[4aS,6R,8aS]-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
20 11(12H)-yl]-hexyl]-piperidin-4-on

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ (454.61)

25

- 236 -



Ausbeute: 125 mg (15 %) gelbliches Öl

5 ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.65 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 4H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 8H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.37-1.21 (m, 4H)

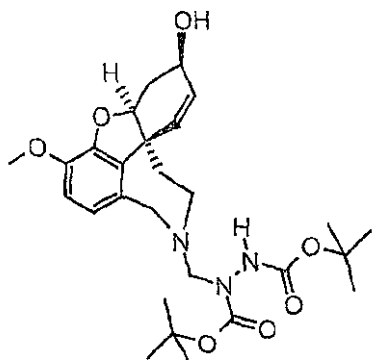
10 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 209.7 (s), 146.2 (s), 144.5 (s), 133.5 (s), 129.7 (s), 128.1 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.0 (d), 62.4 (d), 58.1 (2*t), 57.9 (2*t), 56.4 (q), 56.3 (t), 53.4 (t), 52.2 (t), 51.9 (t), 48.8 (s), 41.5 (t), 33.4 (t), 30.4 (t), 27.9 (t), 27.8 (t), 27.7 (t)

15 **Beispiel 180**

SPH-1363

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12*H*)-yl)methyl-azodicarbonsäure-di-*tert*.-butylester (CK-24-2)



20

Eine Lösung aus 0.300 g (0.104 mmol) Galanthamin in 3 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur vorgelegt, mit 0.264 g (1.150 mmol) Di-*tert*.-butylazodicarboxylat versetzt und

vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand (0.258 g) mittels Flashchromatographie über Kieselgel (25 g, Laufmittel Dichlormethan/Petrolether = 2/3 + 4 % Triethylamin) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.292 g eines weißen Schaumes.

5

Ausbeute: 0.292 g (0.56 mmol, 54 %), farbloser Schaum, ($M_w = 517.6$)

DC: $R_f = 0.71$ (Dichlormethan/Methanol = 9/1 + 2 % conc. NH_3 -Lösung)

10 mp.: 59 – 62°C (Petrolether/Dichlormethan = 1/1 + 4 % Triethylamin)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3557 (v), 3340 (bm), 2932 (s), 2915 (s), 1726 (s), 1711 (s)

15 ^1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 6.49 - 6.66 (m, 2 H), 6.39 (s, 0.6 H), 5.84 - 6.06 (m, 2 H), 4.52 (s, 1 H), 4.35 (bs, 1 H), 3.99 - 4.17 (m, 2 H), 3.71 - 3.88 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.07 - 3.40 (m, 2 H), 2.61 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 2.40 (bd, $J = 11.8$ Hz, 0.3 H), 1.79 - 2.05 (m, 2 H), 1.56 - 1.72 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H)

20

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 156.7 (s), 155.9 (s), 145.9 (s), 144.0 (s), 132.8 (d), 129.8 (s), 127.6 (d), 126.7 (d), 121.5 (d), 111.1 (d), 88.5 (d), 68.9 (t), 62.4 (t), 61.8 (t), 61.8 (d), 56.6 (t), 55.8 (q), 49.7 (t), 48.1 (s), 35.2 (t), 29.8 (t), 14.32 (q), 14.26 (q)

25

LC/MS: $t_{Ret} = 9.56$ min, (Zorbax SB-Säule, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μm , 0.5 ml/min, Methanol/ H_2O (40/60 $\square$ 100/0 (v/v) in 2 min)

APCI-PI-MS

518 (100), 500 (25), 462 (9), 285 (13), 274 (11), 256 (26)

30

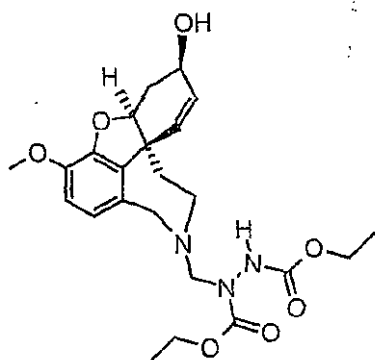
APCI-NI-MS

516

Beispiel 181

SPH-1362

35 (4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)methyl-azodicarbonsäurediethylester (CK-21-3)



Zu einer Lösung aus 0.150 g (0.52 mmol) Galanthamin in 2 ml Dichlormethan werden 89 μ l (0.100 g, 0.57 mmol) Diethylazodicarboxylat zugefügt, und die Lösung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand (0.258 g) mittels Flashchromatographie über Kieselgel (25 g, Laufmittel Dichlormethan/Petrolether = 1/1 + 4 % Triethylamin) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.168 g eines weißen Schaumes.

10 Ausbeute: 0.168 g (0.36 mmol, 70 %), weißer Schaum, ($M_w = 461.6$)

DC: $R_f = 0.66$ (Dichlormethan/Methanol = 9/1 + 2 % conc. NH_3 -Lösung)

mp.: 40 - 42°C (Petrolether/Dichlormethan = 1/1 + 4 % Triethylamin)

15

IR: KBr

ν (cm^{-1}): 3553 (v), 3305 (m), 2981 (s), 2935 (s), 1742 (s), 1722 (s)

^1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

20 δ 6.77 (bs, 1 H), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.84 - 6.06 (m, 2 H), 4.53 (s, 1 H), 3.98 - 4.23 (m, 6 H), 3.69 - 3.87 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.01 - 3.42 (m, 2 H), 2.66 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 2.33 (bs, 0.2 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 1 H), 1.09 - 1.35 (m, 6 H)

25 ^{13}C -NMR: (50.32 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 155.1 (s), 145.9 (s), 143.9 (s), 132.8 (d), 130.2 (s), 127.5 (d), 126.9 (d), 121.4 (d), 111.1 (d), 81.2 (s), 80.9 (s), 69.5 (t), 61.9 (d), 56.8 (t), 55.8 (q), 49.8 (t), 48.1 (s), 35.6 (t), 29.8 (t), 28.1 (q), 28.0 (q)

30 LC/MS: $t_{Ret} = 8.08$ min, (Zorbax SB-Säule, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μ m, 0.5 ml/min, Methanol/ H_2O (40/60 $\square$ 100/0 (v/v) in 2 min)

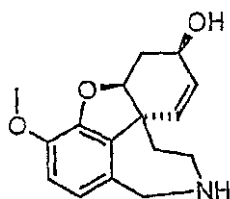
APCI-PI-MS

462 (100), 444 (32), 286 (34), 274 (12), 256 (29)

APCI-NI-MS

460

5

Verfahren zur Synthese von Norgalanthamin**10 Methode A**

20 g (70 mmol) Galanthamin wird mit 14.206 g (0.07 mol) *m*-Chlorperbenzoesäure (85 %) in 350 ml Dichlormethan und anschließender Zugabe von 9.730 g (35 mmol) $\text{Fe(II)SO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in 100 ml Methanol umgesetzt. Die Reaktion wird nach 20 Minuten mit 200 ml 2 N Salzsäure terminiert. Nach dem Abdestillieren der leicht flüchtigen Lösungsmittel, der Säure-Base-Trennung und Abfiltration des Fe(OH)_x -Niederschlags mittels einer Hyflo-Nutsche wird Filtrat über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhält ca. 18 g des Rohprodukts in Form eines gelben Schaumes.

15

Aufarbeitung Variante 1 (CK-1-1)

Das Rohprodukt (18.46 g) wird in ca. 200 ml Essigsäureethylester/Methanol/Triethylamin (90/10/2) unter leichten Erwärmen aufgenommen. Beim Abkühlen fällt erneut Fe(OH)_x aus, welches abfiltriert wird. Die Reinigung erfolgt mittels MPLC-Chromatographie (Kieselgel, $h = 25 \text{ cm}$, $d = 3.6 \text{ cm}$, $v = 300 \text{ nm}$) mit einem geänderten Laufmittelgemisch (Essigsäureethylester/Methanol/Triethylamin = 95/5/2 $\rightarrow$ 90/10/2 $\rightarrow$ 80/20/2). Der Norgalanthamin-Gehalt beträgt laut einer HPLC-Quantifizierung (Coffein als interner Standard) nur 68 %.

25

Ausbeute: 10.34 g (38 mmol, 54 %), gelblicher, amorpher Feststoff ($M_w = 273.3$)

Aufarbeitung Variante 2 (CK-1-11)

Das Rohprodukt (16.48 g) wird in 100 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung aus 12.86 g (102 mmol) Oxalsäure Dihydrat in 100 ml Methanol versetzt und vorsichtig erwärmt, um die Lösung zu homogenisieren. Danach läßt man die Lösung auf Raumtemperatur und dann auf ca. 5°C abkühlen und filtriert das auskristallisierte Produkt ab und wäscht den Niederschlag mit Methanol. Die vereinigten eingengten Methanollösungen werden erneut einer Umkristallisation unterworfen.

30

Ausbeute: 16.108 g (43 mmol, 62 %), farbloser kristalliner Feststoff

Ber. für $C_{15}H_{19}NO_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5 H_2O$ C, 58.06 H, 5.95 N, 3.76

Gef. C, 57.91, H, 5.88, N, 3.69

5 Methode B (CK-1-10)

- 2.000 g (6.96 mmol) Galanthamin und 0.981 g (10.44 mmol) Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt werden in 25 ml Dichlormethan und 5 ml Methanol bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt, anschließend mit 0.030 g Platin/Aktivkohle versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Bei der Zugabe des Katalysators ist eine starke Gasentwicklung zu beobachten. Dann werden 0.967 g (3.48 mmol) $Fe(III)SO_4 \cdot 7 H_2O$ in 5 ml MeOH zugesetzt, und die braune Suspension wird stark gerührt. Die Reaktion wird nach 20 Minuten mit 50 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung terminiert. Die Reaktionslösung wird mittels einer Hyflo-Filterhilfe filtriert. Die Phasen werden separiert, und die wäßrige Phase wird erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (50 ml) und mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (1.925 g) wird in 10 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung aus 1.332 g (10.6 mmol) Oxalsäure Dihydrat in 10 ml Methanol versetzt und vorsichtig erwärmt, um die Lösung zu homogenisieren. Danach läßt man die Lösung auf Raumtemperatur und dann auf ca. 5°C abkühlen und filtriert das auskristallisierte Produkt ab und wäscht den Niederschlag mit Methanol. Die vereinigten eingeeengten Methanollösungen werden erneut einer Umkristallisation unterworfen.

Ausbeute: 1.010 g (2.7 mmol, 39 %), farbloser kristalliner Feststoff ($M_w = 371.4$), laut HPLC 97 %

Methode C:

25 Demethylierung von Norgalanthamin mittels Diethylazodicarboxylat (CK-1-7)

- Zu einer Lösung aus 0.300 g (1.04 mmol) Galanthamin in 3 ml Dichlormethan werden 178 µl (0.199 g, 1.144 mmol) Diethylazodicarboxylat zugefügt, und die Lösung wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer bei 40°C wird der Rückstand in 5 ml Ethanol und 5 ml 4 N Salzsäure gelöst und bei 80°C für eineinhalb Stunden gerührt. Die Reaktion kühlt man auf Raumtemperatur ab und verdünnt die Lösung mit 5 ml Wasser. Der Ethanol-Anteil wird im Rotationsverdampfer abdestilliert, und die wäßrige Phase wird dreimal jeweils 10 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe Natriumcarbonat und Natriumhydroxid auf pH 10 – 11 eingestellt und viermal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Phasen werden mit 40 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Filtrieren und dem Einengen wird der Rückstand (0.268 g) mittels MPLC über Kieselgel (60 g, Laufmittel Essigsäureethylester/Ethanol/Triethylamin = 19/1/0.4) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.136 g eines gelblichen Schaumes.

Ausbeute: 0.136 g (0.495 mmol, 48 %), weißgelblicher Schaum; ($M_w = 273.3$), HPLC identisch mit einer Referenzprobe

- 5 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.79$ min, 96.3 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Trichloressigsäure in H_2O (15/80 v/v))

Methode D:

Demethylierung von Norgalanthamin mittels Di-tert.-butylazodicarboxylat (CK-1-6)

10

0.300 g (1.04 mmol) Galanthamin und 0.264 g, (1.144 mmol) Di-tert.-butylazodicarboxylat in 3 ml Dichlormethan werden analog der oben beschriebenen Prozedur drei Tage bei Raumtemperatur umgesetzt, eingeeengt und in 5 ml Ethanol und 5 ml 4 N Salzsäure für 30 Minuten bei 80°C gerührt. Die Reaktion kühlt man auf Raumtemperatur ab, und verdünnt die Lösung mit 5 ml
15 Wasser. Nach der wäßrigen Aufarbeitung wird der Rückstand (0.259 g) mittels MPLC über Kieselgel (60 g, Laufmittel Essigsäureethylester/Ethanol/Triethylamin = 19/1/0.4) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.132 g eines weißgelblichen Schaumes.

20

Ausbeute: 0.132 g (0.48 mmol, 46 %), weißgelblicher Schaum, ($M_w = 273.3$), HPLC identisch mit einer Referenzprobe

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.74$ min, 100 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Trichloressigsäure in H_2O (15/80 v/v))

Methode E:

25

Verseifung von (4aS,6R,8aS)-3-Methoxy-12-trifluoracetyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

Methode A (CK-40-2)

30

3.3 ml einer 0.25 M Kaliumhydroxid-Lösung (0.045 g (0.81 mmol), in Dioxan/Methanol/Wasser (10/2/5) werden mit 0.100 g (0.27 mmol) N-Trifluoracetylnorgalanthamin versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 0.4 ml 2 N Salzsäure verdünnt und die flüchtigen Bestandteile werden im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung aufgenommen und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen,
35 über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Man erhält 0.070 g eines weißgelblichen Schaumes von 95 %iger Reinheit (HPLC, Coffein als interner Standard).

Ausbeute: 0.070 g (0.067, 0.25 mmol, 91 %), weißgelblicher Schaum ($M_w = 273.3$)

Methode B (CK-40-3)

Eine Lösung aus 0.100 (0.27 mmol) N-Trifluoracetyl-norgalanthamin und 0.243 g (1.35 mmol) 30
5 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol (1/1) wird drei
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 0.7 ml 2 N Salzsäure neutralisiert und
die Lösung wird bis zur Trockne eingeeengt, der Rückstand wird mit 25 ml Dichlormethan
aufgenommen und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-
Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter
10 verminderten Druck eingeeengt. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man einen gelblichen
Schaum (0.067 g) von 76 %ger Reinheit (HPLC, Coffein als interner Standard).

Ausbeute: 0.067 g (0.051 g, 0.19 mmol, 69 %), weißgelblicher Schaum ($M_w = 273.3$)

15 **Methode G:**

Trennung der (+) und (-) Isomeren von rac. Norgalanthamin (4)

Herstellung von (-) Norgalanthamin (8)

Zu einer Lösung von 10.92 g (40.0 mmol) rac. Norgalanthamin (4) in 40 ml Methanol wird eine Lösung
20 von 7.72 g (20.0 mmol) (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 15 ml Methanol getropft und anschließend
mit 1 ml Methanol nachgewaschen. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt und zwei Tage
bei 4°C stehen gelassen. Dann wird mit einem Glasstab gut durchgerieben und weitere zwei bis fünf
Tage bei 4°C stehen gelassen, wobei immer wieder mit einem Glasstab gut durchgerieben wird.
Anschließend wird das ausgefallene Salz abgesaugt, dreimal mit eiskaltem Methanol
25 nachgewaschen und in 100 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit konzentriertem
wässrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung
gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft, wodurch 2.90 g (37.5 % d. Th.)
farblose Kristalle mit einem Drehwert von $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = -62.4$ an (-) Norgalanthamin (8) erhalten
30 werden. Die methanolische Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser
aufgenommen und wie das reine Salz oben behandelt, wodurch 4,1 g (53.1 % d. Th.) Rohprodukt
rückgewonnen werden können, die wie folgt zur Gewinnung von (+) Norgalanthamin verwendet
werden.

35 **Herstellung von (+) Norgalanthamin**

Zu einer Lösung von 4.1 g (15.0 mmol) rückgewonnenem Norgalanthamin (dieses ist angereichert an
(+) Isomeren) in 21 ml Methanol wird eine Lösung von 2.9 g (7.5 mmol) (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure
in 5.6 ml Methanol getropft, wobei mit 0.5 ml Methanol nachgewaschen wird. Die Lösung wird mit

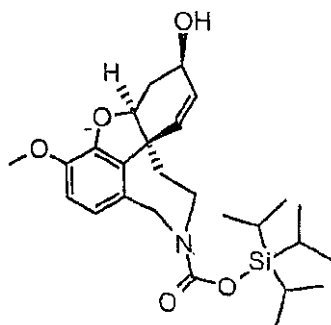
einem Impfkristall versetzt und wie bei der Gewinnung von (-) Norgalanthamin behandelt, wodurch 3.0 g (39 % d. Th.) farblose Kristalle mit einem Drehwert von $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = +57,5^\circ$ an (+) Norgalanthamin erhalten werden.

- Alternativ wird (+) Norgalanthamin auch durch Umsetzung von rac. Norgalanthamin (4) mit (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure analog der obigen Vorschrift mit einem Drehwert von $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = +60,5^\circ$ erhalten.

Beispiel 182

SPH-1534

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



- 15 0.200 g (0.732 mmol) Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)) und 0.47 ml (0.341 g, 3.37 mmol) Triethylamin werden in einem Einhalskolben mit Septum und CO₂-Ballon, der durch Evakuieren und Spülen mit Kohlendioxid befüllt wird, bei -80° C in 6 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wird die Lösung so weit abgekühlt, daß festes Kohlendioxid in der Reaktionslösung ausfällt. Nach eineinhalb Stunden bei ca. -80 - -90° C wird mittels einer Spritze
- 20 Triisopropylsilylchlorid (0.155 ml, 0.141 g, 0.732 mmol) zugegeben. Anschließend erwärmt man die Reaktionslösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur. Dabei fällt ein farbloser Niederschlag aus. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml 1N Salzsäure aufgenommen, die Phasen werden separiert, und die wäßrige Phase wird zweimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml 1N Salzsäure und mit 10 ml gesättigter
- 25 Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das gelbe viskose Öl (0.315 g) wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester gereinigt. Nachdem Einengen erhält man 0.208 g des Produktes in Form eines farblosen Schaumes.
- 30 Ausbeute: 0.208 g (0.44 mmol, 60 %), farbloser Schaum, (M_w = 473.7)

- 244 -

DC: $R_f = 0.35$ (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

mp.: 53 – 54°C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

5 IR: KBr

 ν (cm⁻¹) 3556 (m), 3454 (m), 2946 (s), 1679 (s)¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

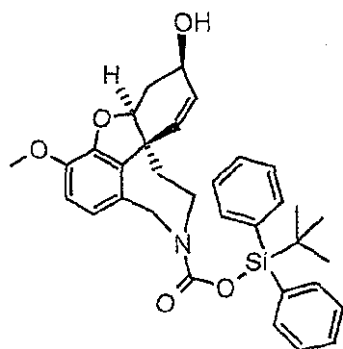
10 δ 6.60 - 6.85 (m, 2 H), 5.93 - 6.09 (m, 2 H), 4.90 (d, $J = 15.3$ Hz, 0.4 H), 4.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 0.6 H), 4.57 (s, 1 H), 4.06 - 4.40 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.27 - 3.57 (m, 0.4 H), 2.70 (bd, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 2.41 (bd, $J = 11.0$ Hz, 0.6 H), 1.60 - 2.11 (m, 3 H), 1.29 (bh, $J = 5.1$ Hz, 3 H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 8 H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 10 H)

¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

15 δ 154.4 und 153.9 (s), 146.5 und 146.2 (s), 144.3 und 144.1 (s), 132.2 und 131.8 (d), 129.4 und 129.2 (s), 127.9 (d), 126.5 (d), 121.6 und 120.9 (d), 111.1 und 110.9 (d), 88.2 (d), 61.8 (d), 55.8 und 55.7 (q), 52.5 und 51.7 (t), 48.3 (s), 46.4 und 45.8 (t), 37.3 und 36.1 (t), 29.7 (t), 17.77, 17.75, 17.68 und 17.65 (q), 11.9 (d)

20 **Beispiel 183****SPH-1535**

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benz-azepin-11(12*H*)-yl)carbonsäure-*tert*.-butyldiphenylsilylester



25

Analog der Vorschrift für das N-Triisopropylsilyloxycarbonylnorgalanthamin (TBDP-Cl) wird Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)) mit 1 bzw. 1.1 Äquivalenten *tert*.-Butyldiphenylsilylchlorid und 5 Äquivalenten Triethylamin umgesetzt. Anschließend wird die Reaktion mit Wasser bzw. verdünnter Salzsäure terminiert, die Phasen werden separiert, und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄, dem Filtrieren und dem Einengen wird der amorphe

30

Schaum mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1/1) gereinigt.
Man erhält einen farblosen Schaum.

	Bedingungen:	wäßrige Aufarbeitung:	Ausbeute ($M_w = 524.7$):
CK-10-1	0.200 g (0.732 mmol) Norgalan- thamin, 0.172 ml (0.181 g, 0.732 mmol) TBDP-Cl	10 ml 1 N Salzsäure	0.282 g (0.538 mmol, 73 %)
CK-10-2	0.200 g (0.732 mmol) Norgalan- thamin, 0.172 ml (0.181 g, 0.732 mmol) TBDP-Cl	10 ml aqua dest	0.196 g (0.37 mmol, 51 %)
CK-10-3	0.400 g (1.46 mmol) Norgalanth- amin, 0.38 ml (0.398 g, 1.606 mmol) TBDP-Cl	20 ml 0.3 M Salzsäure	0.505 g (0.96 mmol, 66 %)

5 DC: $R_f = 0.40$ (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

mp.: $71 - 80^\circ\text{C}$ °C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

IR: KBr

10 ν (cm^{-1}) 3553 (m), 3454 (bm), 2932 (s), 1686 (s), 1625 (m)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

15 δ 7.20 - 7.68 (m, 10 H), 6.56 - 6.77 (m, 2 H), 4.83 - 5.03 (m, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.02 - 4.40 (m, 3
H), 3.83 (s, 3 H), 3.63 (bt, $J = 13.1$ Hz, 0.3 H), 3.41 (bt, $J = 12.9$ Hz, 0.7 H), 2.70 (bd, $J =$
15.6 Hz, 1 H), 2.41 (bd, $J = 19.7$ Hz, 1 H), 1.78 - 2.10 (m, 2 H), 1.54 - 1.76 (m, 1 H), 1.05 (s,
9 H)

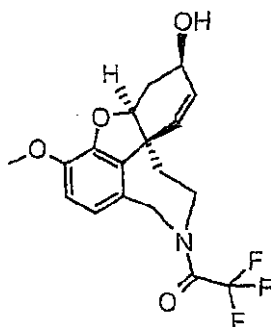
$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

20 δ 153.7 und 153.2 (s), 146.6 und 146.1 (s), 144.4 und 144.2 (s), 135.0 und 134.7 (d), 132.4
und 132.3 (s), 132.4 (s), 132.3 und 131.8 (s), 129.7 und 129.6 (d), 129.2 und 129.0 (s),
126.5 (s), 121.8 und 121.2 (d), 111.1 und 110.9 (d), 88.3 und 88.1 (d), 61.8 (d), 55.9 (q),
52.7 und 51.8 (t), 48.3 (s), 46.5 und 46.1 (t), 37.4 und 35.8 (t), 29.7 (t), 27.0 und 26.9 (q),
19.1 und 18.9 (d)

25 **Beispiel 184**

SPH-1536

(4aS,6R,8aS)-3-Methoxy-12-trifluoracetyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]-

[2]benzazepin-6-ol

Methode A (CK-32-1)

- 5 Zu einer Lösung von 1.00 g (3.66 mmol) Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)), 1.5 ml (1.095 g, 10.8 mmol) Triethylamin in 5 ml absolutem Dichlormethan wird bei 0°C eine Lösung bestehend aus 5 ml Dichlormethan und 4.6 ml (3.333 g, 32.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Anschließend rührt man die Lösung 1.75 Stunden bei 0°C und terminiert dann die Reaktion durch Zugabe von 5.5 ml 2 N Salzsäure. Die Phasen werden
- 10 separiert, und die wäßrige Phase wird dreimal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (0.866 g) wird mittels MPLC (Kieselgel, $h = 25\text{ cm}$, $d = 3.6\text{ cm}$, $v = 300\text{ nm}$, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum wird das Produkt als weißgelblicher Schaum
- 15 (0.866 g) erhalten.

Ausbeute: 0.866 g (1.95 mmol, 53 %), weißgelblicher Schaum, $M_w = 369.3$

Methode B (CK-32-2)

- 20 2.52 g Norgalanthamin ($\approx 90\%$ ig, 2.268 g, 8.30 mmol) und 3.45 ml (2.520 g, 24.9 mmol) Triethylamin werden in 20 ml absoluten Dichlormethan gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 1.211 ml (1.830 g, 8.71 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid und 10 ml Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten bei 0°C zugetropft. Man erwärmt auf Raumtemperatur, gibt portionsweise weiteres Trifluoressigsäureanhydrid (1.2 ml, 1.830 g, 8.71 mmol) zu und rührt die Reaktionslösung über
- 25 Nacht. Die Lösung wird mit 120 ml Essigsäureethylester verdünnt und mit jeweils 50 ml 1 N Salzsäure, mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit jeweils 50 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Einengen wird der Rückstand in 150 ml Dichlormethan gelöst, und 141.1 g einer 5 %igen NH₃-Lösung werden
- 30 zugefügt. Die zweiphasige Lösung wird bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach 30 Minuten werden die Phasen separiert, und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan (zweimal 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure (zweimal 50 ml) und mit

- 247 -

gesättigter Kochsalz-Lösung (zweimal 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand (2.77 g) wird mittels MPLC (450 g Kieselgel, $v = 300$ nm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum wird das Produkt als weißgelblicher Schaum (2.6171 g) erhalten.

5

Ausbeute: 2.6171 g (7.09 mmol, 85 %), weißgelblicher Schaum ($M_w = 369.3$)

DC: $R_f = 0.23$ (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

10 mp.: 65 - 68°C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

IR: KBr

ν (cm⁻¹) 3546.3 (v), 3417 (bv), 2924 (m), 1690 (s)

15 ¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 6.62 - 6.92 (m, 2 H), 5.88 - 6.16 (m, 2 H), 5.25 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5 H), 4.85 (d, $J = 16.6$ Hz, 0.5 H), 4.42 - 4.77 (m, 2 H), 4.02 - 4.34 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.60 - 3.83 (m, 0.5 H), 3.27 - 3.50 (m, 0.5 H), 2.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1.0 H), 2.29 (bs, 0.7 H), 1.80 - 2.13 (m, 3 H)

20 ¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 156.1 (m), 146.4 und 146. (s), 144.8 und 144.7 (s), 132.0 (s), 128.8 und 128.5 (d), 126.6 und 126.1 (s), 125.7 und 125.3 (d), 120.9 und 119.1 (d), 121.9 (q, $J = 288$ Hz), 111.3 (d), 88.1 und 88.0 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 52.6 und 51.8 (t), 47.9 (s), 46.5 und 46.3 (t), 38.4 und 35.4 (t), 29.64 und 29.58 (t)

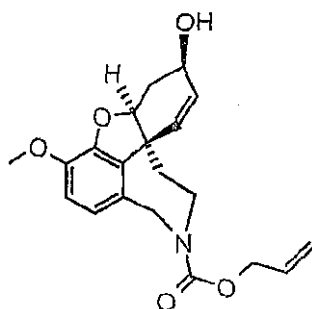
25

Beispiel 185

SPH-1537

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

30



Variante A (CK-17-1)

3.000 g (11.0 mmol) Norgalanthamin werden bei 0°C in einer Lösung aus 10 ml absolutem Dichlormethan und 4.6 ml (3.333 g, 32.9 mmol) Triethylamin vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung, bestehend aus 1.454 g (12.1 mmol) Chlorameisensäurediallylester und 5 ml absolutem Dichlormethan, innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml 1 N Salzsäure und 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (3.2 g) wird mittels MPLC (Kieselgel, h = 25 cm, d = 3.6 cm, v = 300 nm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1) getrennt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum erhält man das Produkt als weißgelblichen Schaum (2.594 g) und 0.232 g eines Nebenproduktes, welches als N,O-Diallyloxycarbonylnorgalanthamin identifiziert wurde.

Ausbeute: 2.594 g (7.26 mmol, 66 %)

DC: R_f = 0.30 (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

mp.: 44 – 46°C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

IR: KBr

v (cm⁻¹) 3550 (m), 3458 (m), 1700 (s)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 6.62 – 6.86 (m, 2 H), 5.95 – 6.09 (m, 2 H), 5.76 – 5.94 (m, 1 H), 5.10 – 5.33 (m, 2 H), 4.93 und 4.83 (d und d, J = 15.1 Hz und J = 15.7 Hz, 1 H), 4.45 – 4.68 (m, 3 H), 4.05 – 4.44 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.27 – 3.55 (m, 1 H), 2.70 (bdd, J = 15.1 Hz und J = 15.7 Hz, 1 H), 2.26 (bs, 0.5 H), 1.93 – 2.11 (m, 1 H), 1.69 – 1.92 (m, 1 H)

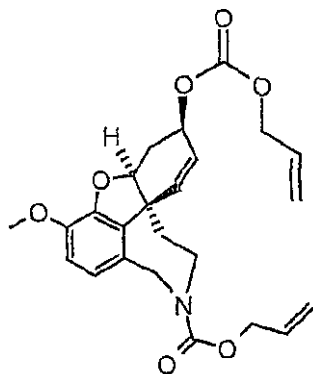
¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 155.1 und 155.0 (s), 146.4 (s), 144.3 (s), 132.7 (d), 132.3 und 132.0 (s), 129.1 (s), 128.0 (d), 126.2 (d), 121.4 und 120.8 (d), 117.3 und 116.7 (t), 111.1 und 110.9 (d), 88.1 und 88.0 (d), 65.9 und 65.8 (t), 61.7 (d), 55.7 (q), 51.8 und 51.3 (t), 48.2 (s), 45.8 und 45.3 (t), 37.2 und 36.3 (t), 29.7 (t)

Beispiel 186

SPH-1538

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-(2-Allyloxycarbonyloxy)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzazepin-11(12*H*)-yl)carbonsäureallylester



5

Farbloses Wachs, ($M_w = 441.5$)

DC: $R_f = 0.51$ (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

10 IR: KBr

ν (cm⁻¹) 2947 (m), 1739 (s), 1700 (s)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

8 6.56 - 6.81 (m, 2 H), 6.22 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.73 - 6.04 (m, 3 H), 5.08 - 5.40 (m, 5 H), 4.90
15 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.5 H), 4.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 0.5 H), 4.44 - 4.64 (m, 5 H), 4.04 - 4.43 (m, 2
H), 3.82 (s, 3 H), 3.24 - 3.54 (m, 1 H), 2.78 (bd, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 1.65 - 2.21 (m, 3 H)

¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

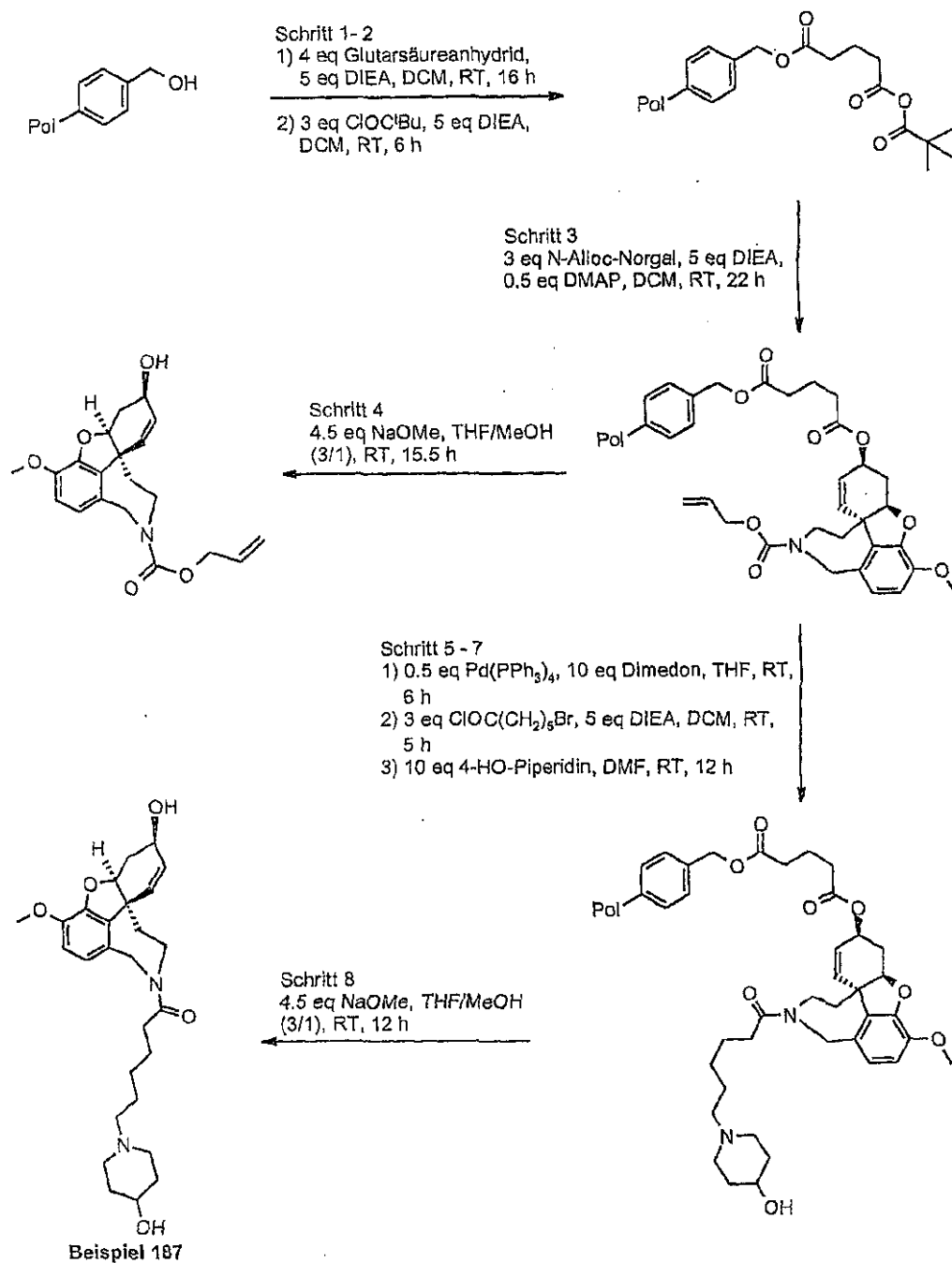
20 8 155.0 und 154.8 (s), 154.4 (s), 147.2 (s), 144.1 (s), 132.7 (d), 131.5 (d), 130.9 (s), 130.6 (d),
128.9 und 128.8 (s), 122.3 (d), 120.6 und 120.1 (d), 118.3 (t), 117.2 und 116.6 (t), 111.5
und 111.3 (d), 85.3 (d), 68.1 (t), 66.5 (d), 65.8 und 65.7 (t), 55.8 (q), 51.6 und 51.2 (t),
47.8 (s), 45.6 und 45.2 (t), 37.6 und 36.7 (t), 27.5 (t)

Variante B (CK-17-2)

1.000 g (3.66 mmol) Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)), gelöst in 3 ml absolutem
25 Dichlormethan, und 0.441 g (3.66 mmol) Chlorameisensäureallylester, gelöst in 2 ml absolutem
Dichlormethan, werden analog der Methode A mit 1.48 ml (1.448g, 18.3 mmol) Pyridin
umgesetzt. Nach der wäßrigen Aufarbeitung analog der Methode A und einer
Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1 □ 1/1)
erhält man 0.784 g eines farblosen Schaumes und 0.214 g des selben Nebenproduktes.
30 Ausbeute: 0.784 g (2.19 mmol, 60 %)

Beispiel 187

Schema zu Beispiel 187



Schritt 1 - 4

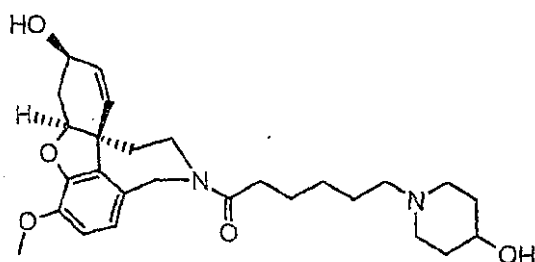
Immobilisierung von (4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzoazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester an einem Hydroxymethyl-Polystyrolharz (Merrifield-Harz)

- In einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte werden 0.200 g (0.208 mmol) Hydroxymethylpolystyrolharz (1.04 mmol/g, Merrifield-Harz³) in 3 ml Dichlormethan suspendiert und 30 Minuten ca. 40-mal pro Minute geschüttelt. Nach dem Filtrieren werden 0.095 g (0.832 mmol)
- 5 Glutarsäureanhydrid, 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol) Ethyldiisopropylamin in 2 ml Dichlormethan zugefügt, und die Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur ca. 40-mal pro Minute geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abfiltriert, und das Harz wird einmal mit Dichlormethan, einmal mit Methanol und fünfmal mit Dichlormethan mit jeweils 2.5 ml gewaschen. Nachfolgend wird das Harz in 77 µl (0.075 g, 0.624 mmol) Pivaloylchlorid, 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol)
- 10 Ethyldiisopropylamin in 1.75 ml Dichlormethan suspendiert und sechs Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Filtrieren und dem Waschen mit Dichlormethan (1 x 2.5 ml), Tetrahydrofuran (1 x 2.5 ml) und Dichlormethan (5 x 2.5 ml) wird das Harz in einer Lösung aus 0.230 g (0.624 mmol) N-Allyloxycarbonylnorgalanthamin, 0.013 g (0.104 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol) Ethyldiisopropylamin in 2 ml Dichlormethan
- 15 bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach 22 Stunden wird die Reaktion durch Abfiltrieren der Reaktionslösung terminiert, das Harz mit Dichlormethan (1 x 2.5 ml), mit Dimethylformamid (2 x 2.5 ml) und mit Dichlormethan (5 x 2.5 ml) gewaschen, trocken gesaugt und im Vakuum bei 30 bis 50 mbar über Nacht getrocknet.
- 20 Zur Feststellung der Beladung wird ein Aliquot des Harzes (0.262 g) in 2.5 ml Methanol/Tetrahydrofuran (1/3) 30 Minuten gequollen, filtriert und in einer Lösung von 0.168 g (0.933 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.5 ml Methanol und 1.5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Die Mischung wird 15.5 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, abfiltriert, und das Harz dreimal mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 2.5 ml) und dreimal mit
- 25 Dichlormethan (2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit 95 µl (0.067 g, 1.248 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.048 g eines farblosen, glasigen Feststoffes.
- 30 Ausbeute: 0.048 g (0.13 mmol, 65 % bezogen auf den Substitutionsgrad des Hydroxymethylharzes), ¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem Ausgangsmaterial

Beispiel 187/Schrift 5 - 8

35 SPH-1539

1-(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)-yl)-6-(4-hydroxy-1-piperidyl)hexan-1-on (CK-36-1)



- 5 0.273 g Harz, dargestellt aus 0.200 g (0.208 mmol) Hydroxymethylpolystyrolharz1 (1.04 mmol/g) nach der oben beschriebenen Methode A, 0.120 g (0.104 mmol) Pd(Ph₃P)₄, 0.292 g (2.08 mmol) Dimedon werden in 2.5 ml Tetrahydrofuran in einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte sechs Stunden bei Raumtemperatur ca. 40-mal pro Minute geschüttelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (1 x 2.5 ml), mit Dichlormethan/Methanol/Ethyläthylpropyl-
- 10 amin (5/4/1) (3 x 2.5 ml) und abschließend mit Dichlormethan (5 x 2.5 ml) gewaschen. Nachfolgend versetzt man das Harz mit einer Lösung aus 96 µl (0.133 g, 0.624 mmol) 6-Bromocaprylchlorid und 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol) Ethyläthylpropylamin in 2 ml Dichlormethan und schüttelt fünf Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Waschen mit Dimethylformamid (6 x 2.5 ml) wird das Harz in einer Lösung aus 0.210 g (2.08 mmol) 4-Hydroxypiperidin und 2 ml
- 15 Dimethylformamid zwölf Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird dreimal mit jeweils 2.5 ml Dichlormethan und dreimal mit jeweils 2.5 ml Tetrahydrofuran gewaschen und nachfolgend in einer Lösung von 0.168 g (0.933 mmol) 30 %iger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.5 ml Methanol und 1.5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Nach zwölf Stunden bei Raumtemperatur wird das Harz filtriert und mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 3 x 2.5 ml) und mit
- 20 Dichlormethan (3 x 2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit 95 µl (0.067 g, 1.248 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer auf ca. 2 ml Volumen eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (PSC-Fertigplatte², Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 9/1 + 3 % Triethylamin) gereinigt. Von der eingeeengten Produktfraktion wird anschließend mittels einer Säulenfiltration über Aluminiumoxid
- 25 (pH 9 - 10, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 20/1) Triethylammoniumtrifluoracetat abgetrennt. Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.012 g des Produktes in Form eines gelblichen Schaumes.

30 Ausbeute: 0.012 g (0.025 mmol, 12 % bezogen auf den Substitutionsgrad des Hydroxymethylharzes), weißbräunliches Wachs (M_w = 470.6)

1 Hydroxymethyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

2 PSC-Fertigplatte von Merck, Art.-nr.: 113 895, 20 x 20 cm, 1 mm, Kieselgel 60 F₂₅₄

DC: $R_f = 0.32$ (Dichlormethan/Methanol = 8/2 + 2 % Triethylamin)

5 HPLC: $t_{ret} = 5.38$ min, 98.6 % (Waters Xterra-Säule, 3.9 mm x 100 mm, RP-18, 3.5 μ m, 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $Na_2B_4O_7$ in H_2O (20/80 v/v, pH 10)

^1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

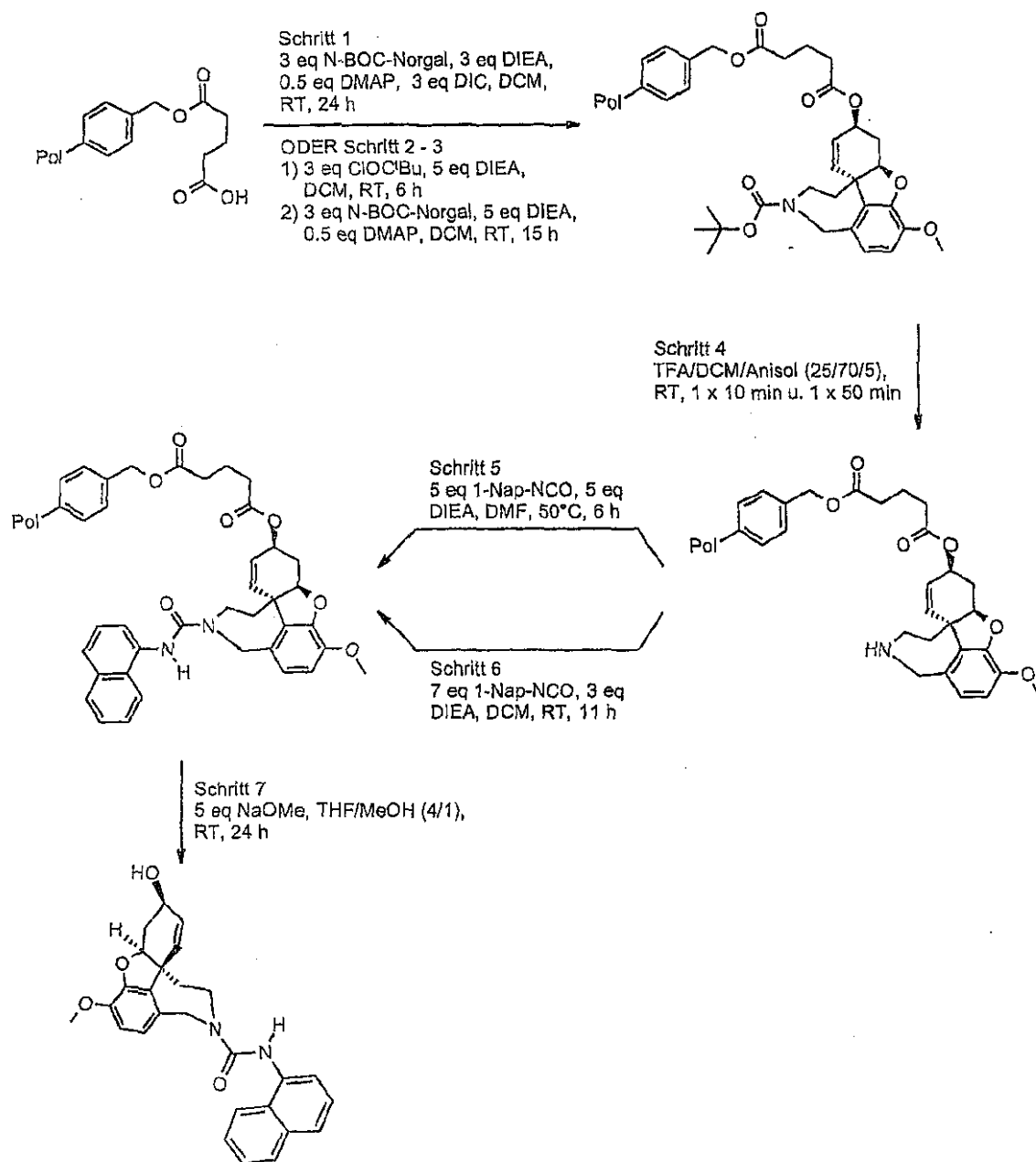
10 δ 6.81 – 6.88 und 6.61 – 6.71 (m, 2 H), 5.90 – 6.10 (m, 2 H), 4.52 – 4.75 (m, 2 H), 4.51 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 4.15 (bs, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 1 H), 3.40 – 3.60 und 3.10 – 3.30 (m, 1 H), 2.81 – 3.03 (m, 2 H), 2.70 (bd, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 2.33 – 2.62 (m, 4 H), 1.15 – 2.30 (m, 21 H)

LC/MS: $t_{ret} = 8.7$ min, 98 %, (Zorbax SB C 13-Säule, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μ m, 0.5 ml/min, Methanol/ H_2O (40/60 $\square$ 100/0 (v/v) in 2 min)

15 APCI-NI-MS
470

Beispiel 188

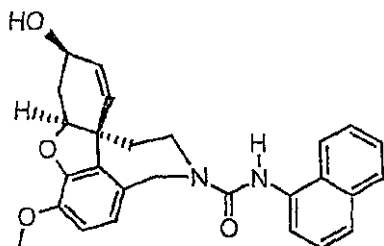
Schema zu Beispiel 188



5 Beispiel 188/Schritt 1 - 7

SPH-1540

(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(1-naphthyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-
[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)-carboxamid



Variante A (CK-41-3), Schritte 1, 4 und 6 – 7

- 0,228 g (0,212 mmol) 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharz wird in einer beiderseits
- 5 verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in 3 ml Dichlormethan gequollen und nach dem Filtrieren in einer Lösung von 0,234 g (0,628 mmol) N-fert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin, 0,013 g (0,105 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 108 μ l (0,082 g, 0,628 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend fügt man 97 μ l (0,079 g, 0,628 mmol) Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 1 ml Dichlormethan, zu und schüttelt die Suspension 24
- 10 Stunden ca. 40-mal pro Minute bei Raumtemperatur. Nach dem Filtrieren wird das Harz zehn Minuten in 2,5 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) unter Schütteln suspendiert, filtriert und mit Dichlormethan (5 x 2,5 ml) gewaschen. Nachfolgend suspendiert man das Harz einmal für zehn Minuten und einmal für 50 Minuten jeweils in 2,5 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, Dichlormethan und Anisol (25/70/5). Nach dem Filtrieren wird mit Dichlormethan (2 x 2,5 ml), mit
- 15 Dichlormethan/Methanol/Triethylamin (5/4/1, 3 x 2,5 ml) und abschließend mit Dichlormethan (5 x 2,5 ml) gewaschen. Das Harz wird für elf Stunden in einer Lösung aus 0,208 μ l (0,245 g, 1,45 mmol) 1-Naphthylisocyanat, 113 μ l (0,085 g, 0,657 mmol) Ethyldiisopropylamin und 2 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach jeweils dreimaligen Waschen mit Dichlormethan (2,5 ml) und Tetrahydrofuran (2,5 ml) suspendiert man das Polymer in einer
- 20 Lösung von 0,188 g (1,045 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0,4 ml Methanol und 1,6 ml Tetrahydrofuran. Nachdem das Harz 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt wurde, wird das Harz filtriert und mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 3 x 2,5 ml) und mit Dichlormethan (3 x 2,5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert. Die Suspension wird über eine Kieselgelsäule (10 g,
- 25 Dichlormethan/Methanol = 9/1) filtriert, und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 47/3) gereinigt. Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0,091 g eines gelblichen Schaumes. Um Triethylammoniumsalze zu entfernen, wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 1 N Salzsäure und einmal mit
- 30 gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt.

Ausbeute: 0,042 g (0,095 mmol, 45 % bezogen auf den Substitutionsgrad des 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharzes), braungelbliches Wachs ($M_w = 442,5$)

DC: $R_f = 0.21$ (Dichlormethan/Methanol = 48/2)

HPLC: $t_{Ret} = 5.15$ min, 100 % (Merck Purospher-Säule 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μ m, 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O [40/60 v/v])

^1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.20 – 7.66 (m, 6 H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 5.96 (bs, 2 H), 4.91 (d, $J = 16.7$ Hz, 1 H), 4.25 – 4.62 (m, 3 H), 4.09 (bs, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.25 – 3.50 (m, 2 H), 2.55 – 2.67 (m, 1 H), 1.87 – 2.04 (m, 2 H), 1.60 – 1.75 (m, 1 H)

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 155.7, 146.9, 144.6, 134.4, 133.8, 132.5, 129.0, 128.7, 128.1, 128.0, 126.3, 125.6, 125.5, 124.8, 122.1, 120.7, 111.0, 88.2, 62.9, 55.9, 51.8, 48.3, 46.1, 36.4, 29.7

Variante B, , Schritte 2 - 5 und 7

0.250 g (0.233 mmol) 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharz werden in einem Frittenreaktor eines Syntheseroboters (Syro II MultiSynTech) vorgelegt. Anschließend wird das Harz im Reaktor 30 Minuten in Dichlormethan aufgequollen, abgesaugt, dreimal mit Dichlormethan gewaschen und sukzessive mit 0.150 g (1.163 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1 ml Dichlormethan und 0.084 g (0.698 mmol) Pivaloylchlorid in 1.5 ml Dichlormethan versetzt. Nach sechs stündigen Rühren bei 23°C wird die Lösung abgesaugt, und das Polymer wird mit jeweils 3 ml Dichlormethan (6 x 2 Minuten) gewaschen. Nach der Zugabe von 0.260 g (0.698 mmol) N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin, 0.014 g (0.116 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.150 g (1.163 mmol) Ethyldiisopropylamin in 2.5 ml Dichlormethan wird die Suspension bei 23°C für 15 Stunden gerührt. Nachdem Absaugen wird das Harz in 2.5 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) für zehn Minuten gerührt, abgesaugt, dreimal mit Dichlormethan/Methanol (1/1) (3 ml, 2 Minuten) und fünfmal mit Dichlormethan (3 ml, 2 Minuten) gewaschen. Nachfolgend wird das Polymer einmal für zehn Minuten und einmal für 50 Minuten jeweils in 2.5 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, Dichlormethan und Anisol (25/70/5) suspendiert. Nach dem Absaugen wird mit Dichlormethan (3 x 3 ml), mit Dichlormethan/Methanol/Triethylamin (5/4/1, 3 x 3 ml) und abschließend mit Dichlormethan (5 x) jeweils für zwei Minuten gewaschen. Danach versetzt man das Harz mit 0.197 g (1.163 mmol) 1-Naphthylisocyanat, 0.150 g (1.163 mmol) Ethyldiisopropylamin und 2.5 ml Dimethylformamid und rührt für sechs Stunden bei 50°C. Die Reaktion wird terminiert, indem man die Lösung absaugt, das Harz bei 23°C sechsmal für jeweils zwei Minuten mit 3 ml Dichlormethan wäscht und bei 40°C für zehn Minuten das Harz trocken saugt. Zur Abspaltung wird das Harz in eine beiderseits verschlossene 5-ml-Polyethylenfritte transferiert und in 2.5 ml Tetrahydrofuran 30

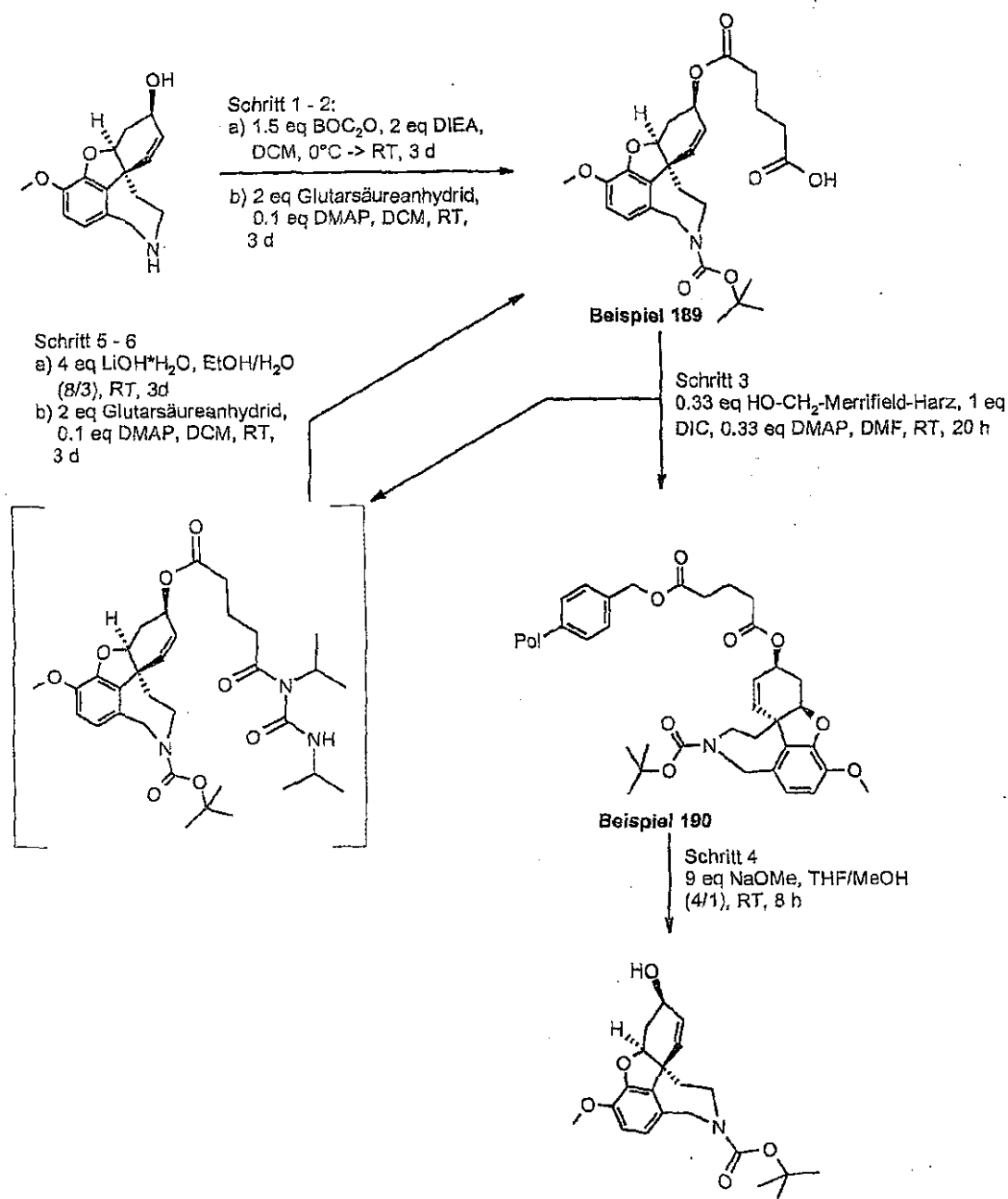
Minuten gequollen. Nach dem Filtrieren suspendiert man das Polymer in einer Lösung aus 0.209 g (1.163 mmol) 30 %iger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.75 ml Methanol und 1.25 ml Tetrahydrofuran, und schüttelt 15 Stunden ca. 40-mal pro Minute bei Raumtemperatur. Das Harz wird filtriert und dreimal mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 2.5 ml) und dreimal mit

- 5 Dichlormethan (2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert, filtriert und eingeeengt. Anschließend wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie über 10 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 99/1) gereinigt. Nach dem Einengen und Trocknen im Vakuum erhält man 0.029 g eines rosafarbenen Wachses von 75 %iger Reinheit (HPLC), identisch mit dem nach Methode A hergestellten
- 10 Produkt.

Ausbeute: 0.029 g (0.021 g, 0.047 mmol, 20 % bezogen auf den Substitutionsgrad des 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharzes)

- 15 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 14.32$ min, 75 % (Merck Purospher-Säule 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (30/70 v/v))

Schema zu Beispiel 189-190



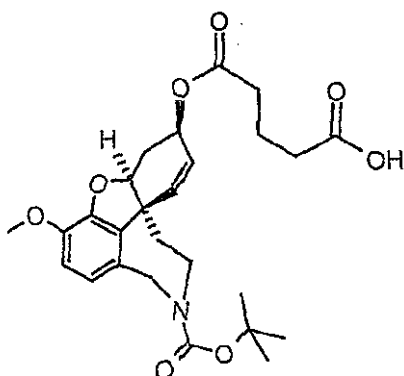
Beispiel 189

SPH-1541

5 Schritt 1 - 2

(4aS,6R,8aS)-3-Methoxy-11-tert.-butoxycarbonyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6(12H)-yloxy)-5-oxopentansäure (CK-48-1)

- 259 -



Es werden 5.000 g (18.295 mmol) Norgalanthamin (98 % (HPLC)) und 3.804 ml (2.777 g, 27.442 mmol) Triethylamin in 75 ml absolutem Dichlormethan bei 0° C vorgelegt. Unter Rühren werden innerhalb von 15 Minuten bei 0° C eine Lösung aus 4.393 g (20.124 mmol) Di-tert-

butyldicarbonat zugetropft. Nach 40 Minuten bei 0° C wird die Reaktionslösung drei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Tagen werden nochmals 1.598 g (7.318 mmol) Di-tert-butyldicarbonat und 1.27 ml (0.926 g, 9.147 mmol) Triethylamin zugefügt. Die Reaktionslösung wird mit 150 ml Dichlormethan aufgenommen, und die organische Phase wird dreimal mit jeweils

100 ml 1 N Salzsäure, dreimal mit jeweils 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeengt. Der Rückstand (7.065 g, 18.9 mmol, 103 % Rohausbeute) wird in

75 ml absolutem Dichlormethan aufgelöst, und zu dieser Lösung werden 4.175 g (36.590 mmol) Glutarsäureanhydrid, 0.224 g (1.829 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 3.804 ml (2.777 g, 27.442 mmol) Triethylamin zugefügt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur drei Tage gerührt. Die

Reaktion wird durch die Zugabe von 200 ml Diethylether und 500 ml wässriger Ammoniaklösung (ph 10 – 11) terminiert. Die trübe wässrige Phase wird abgetrennt (schlechte Phasentrennung, Zugabe von etwas Methanol, gegebenenfalls vorher die Dichlormethan-Lösung abdestillieren) und dreimal mit 200 ml Diethylether extrahiert und anschließend mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2

eingestellt. Dabei wird die trübe Lösung klar. Die wässrige Phase wird viermal mit jeweils 400 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit jeweils 300 ml aqua dest und zweimal mit 300 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, mit 50 ml Diisopropylether versetzt und unter verminderten Druck konzentriert, bis das Produkt auskristallisiert. Man läßt die Lösung etwas stehen und filtriert dann den aus-

kristallisierten farblosen Feststoff ab, welcher im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 7.546 g (15.48 mmol, 84.6 % über beide Stufen), farbloser kristalliner Feststoff, (M_w = 487.6)

DC: R_f = 0.45 (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/2)

$R_f = 0.28$ (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 1/2)

mp.: 159 - 163°C (Dichlormethan/Diisopropylether = 1/1)

5 IR: KBr

ν (cm⁻¹) 3245 (bs), 2978 (s), 1715 (s), 1683 (s)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

10 δ 6.53 - 6.79 (m, 2 H), 6.13 - 6.29 (m, 1 H), 5.82 - 5.97 (m, 1 H), 5.33 (t, $J = 4.9$ Hz, 1.0 H), 4.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.3 H), 4.67 (d, $J = 15.7$ Hz, 0.7 H), 4.53 (s, 1 H), 3.99 - 4.38 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.19 - 3.50 (m, 1 H), 2.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1.0 H), 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2.0 H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2.0 H), 2.01 - 2.17 (m, 1 H), 1.93 (qui, $J = 7.1$ Hz, 2.0 H), 1.66 - 1.84 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.37 (s, 6 H)

15 ¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 178.2 (s), 172.6 (s), 154.9 (s), 147.1 (s), 144.0 (s), 131.3 (s), 130.5 (d), 129.6 (s), 123.0 (d), 120.2 (d), 111.0 (d), 85.8 (d), 79.9 (s), 63.2 (d), 55.8 (q), 51.8 und 51.2 (t), 48.0 (s), 45.2 (t), 37.9 und 37.0 (t), 33.4 (t), 32.9 (t), 28.2 (q), 27.5 (t), 19.7 (t)

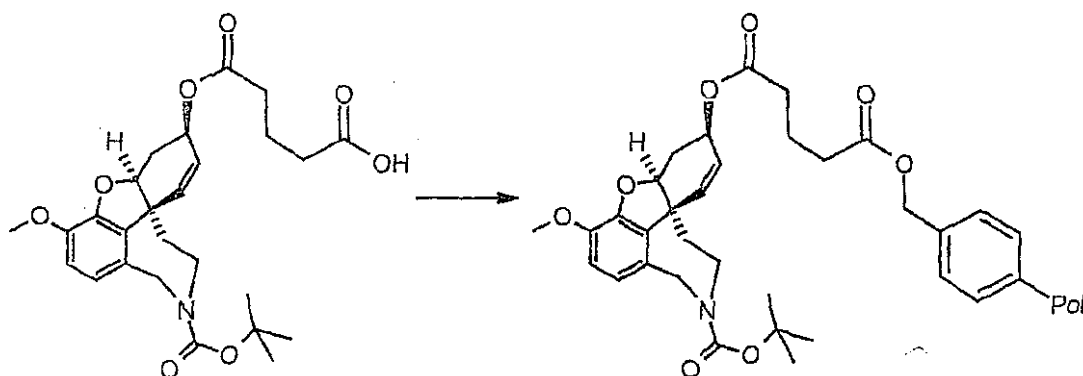
20 Beispiel 190

SPH-1542

(siehe Schema Schritt 3)

Immobilisierung von (4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzoazepin-11(12H)-yl)carbonsäure-tert.-butylester an einem Hydroxymethyl-

25 Polystyrolharz (Merrifield-Harz) (CK-43-5)



5.000 g (5.2 mmol) Hydroxymethylpolystyrolharz (1.04 mmol/g, Merrifield-Harz3) werden in einem

3 Hydroxymethyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

- Dreihalsglasreaktor mit einer am Boden eingelassenen Fritte und KPG-Rührer in 50 ml Dimethylformamid gerührt (300 s⁻¹). Nach dem Filtrieren wird zu dem Harz eine Lösung aus N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-5-oxopentansäure (7.607 g, 15.6 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0.635 g, 5.2 mmol) in 30 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben. Bei
- 5 Raumtemperatur wird anschließend eine Lösung aus Diisopropylcarbodiimid (2.42 ml, 1.969 g, 15.6 mmol) und 10 ml Dimethylformamid portionsweise zugefügt. Nach 20 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird filtriert, das Harz wird sechsmal mit Dichlormethan (40 ml, 5 min) und einmal mit Diethylether (40 ml, 5 min) gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- Zur Feststellung der Beladung wird ein Aliquot des Harzes (0.2465 g) in einer beidseitig
- 10 verschließbaren Polyethylenfritte in 2.5 ml Methanol/Tetrahydrofuran (1/4) 30 Minuten gequollen, filtriert und in einer Lösung von 0.280 g (1.56 mmol) 30 %iger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.5 ml Methanol und 2 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Die Mischung wird neun Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, abfiltriert, und das Harz dreimal mit
- Methanol/Dichlormethan (1/1, 2.5 ml) und dreimal mit Dichlormethan (2.5 ml) extrahiert. Die
- 15 vereinigten Filtrate werden mit 119 µl (0.178 g, 1.56 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 ml), mit aqua dest (10 ml) und mit gesättigter Kochsalz-Lösung (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und erneut eingeeengt. Der Rückstand (0.080 g) wird mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel,
- 20 Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1 □ 1/2) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.0661 g eines farblosen, glasigen Feststoffes.

- Ausbeute: 0.0661 g (0.177 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0.718 mmol/g, 103 % der theoretischen Maximalbeladung), ¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem Ausgangsmaterial
- 25

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 9.18 \text{ min}$, 93.8 % (270 nm), 97.7 % (285 nm), (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 µm, 0.5 ml/min, Methanol/ 20 mM Trichloressigsäure in H₂O (50/50 v/v)

30 Schritt 4

Recycling des Überschusses an (4αS,6R,8αS)-3-Methoxy-11-tert.-butoxycarbonyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6(12H)-yloxy)-5-oxopentansäure aus der Harzimmobilisierung (CK-51-1)

- 35 Das Filtrat der Reaktionslösung und die ersten fünf Dichlormethanfiltrate werden vereinigt und mit dreimal 100 ml 1 N Salzsäure, dreimal mit 100 ml aqua dest und zweimal mit gesättigter

$$4 = 1.04 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} * 1.04 \text{ mol/g} * (487.6 \text{ mol/g} - 18 \text{ mol/g}) / 1000).$$

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Der amorphe Rückstand (6.806 g) wird in 50 ml Ethanol und 30 ml aqua dest suspendiert, anschließend fügt man 1.97 g (46.9 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zu. Die Suspension wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden jeweils mit dreimal 100 ml 1 N Salzsäure und zweimal mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die organische Phase ergibt nach dem Trocknen über Na_2SO_4 , Filtrieren und Einengen unter verminderten Druck 5.06 g eines farblosen Schaumes, der laut HPLC ca. 60% N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin enthält. Der Rückstand wird analog der oben beschriebenen Prozedur mit 0.164 g (1.339 mmol) Dimethylaminopyridin, 3.056 g (26.78 mmol) Glutarsäureanhydrid und 2.8 ml (2.033 g, 20.09 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan umgesetzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 200 ml Diethylether und 250 ml wässriger Ammoniaklösung (pH 10 - 11) terminiert. Die trübe wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit 200 ml Diethylether extrahiert und anschließend mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit jeweils 200 ml aqua dest und zweimal mit 200 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, auf ca. 50 ml eingeengt, mit 50 ml Diisopropylether versetzt und weiter unter verminderten Druck konzentriert, bis das Produkt auskristallisiert. Man läßt die Lösung etwas stehen und filtriert dann den auskristallisierten farblosen Feststoff ab, welcher im Vakuum getrocknet wird.

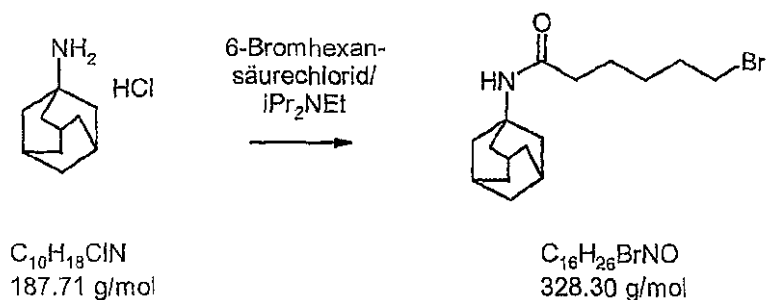
Ausbeute: 4.909 g (10.07 mmol, 96.6 % bezogen auf den eingesetzten Überschuß in der Immobilisierung)

25 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 13.9$ min, 99.8 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (40/60 v/v, pH 10))

Beispiel 192

Schritt 1

30 N-(Adamantan-1-yl)-6-bromhexansäureamid



Adamantan-1-amin, Hydrochlorid (2.50 g, 13.3 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (3.79 g, 29.3 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (50 mL) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach tropft man bei 0 °C 6-Bromhexansäurechlorid (3.13 g, 14.7 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) zu und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur.

Man extrahiert mit 2 N HCl (2 x 50 mL), Wasser (1 x 50 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 50 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und kristallisiert den nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand aus Petrolether (25 mL)/Diisopropylether (25 mL) um, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 73 – 75 °C erhalten wird (3.51 g, 80 %).

DC: CHCl_3 : MeOH = 9 : 1, R_f = 0.9

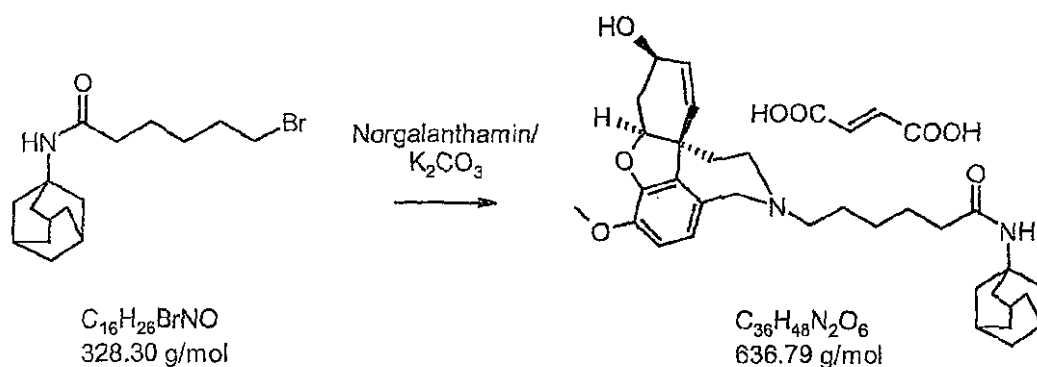
^1H NMR (CDCl_3): δ 5.43 (b, 1H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.21 – 1.15 (m, 23 H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 171.6 (s), 51.4 (s), 41.3 (t), 37.0 (t), 36.1 (t), 33.5 (t), 32.2 (t), 29.1 (d), 27.4 (t), 24.6 (t)

Schritt 2

SPH-1517

N-(Adamantan-1-yl)-6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-bromhexansäureamid, Fumarat



Norgalanthamin (1.00 g, 3.66 mmol), N-(Adamantan-1-yl)-6-bromohexansäureamid (1.20 g, 3.66 mmol) und Kaliumcarbonat (wasserfrei, frisch vermahlen, 1.52 g, 11.3 mmol) werden in absolutem Acetonitril (10 mL) 8 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.73 g, 91 %) erhalten wird.

Die Umwandlung ins Fumarat erfolgte analog zur Herstellung von MT-311 und MT-407 und lieferte das Produkt in Form hellgelber Kristalle vom Schmelzpunkt 109 – 114 °C

DC: CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 89 : 10 : 1, R_f = 0.6

Mikroelementaranalyse (JOS 1763):

10 C₃₇H₄₂N₂O₉·H₂O

Berechnet: C, 66.03; H, 7.70; N, 4.28

Gefunden: C, 66.27; H, 7.61; N, 4.22

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.20 (b, 1H), 6.90 – 6.63 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.82

15 (dd, J = 11.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.22 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.12 (m, 3H), 2.81 – 2.47 (m, 3H), 2.44 – 1.04 (m, 26 H);

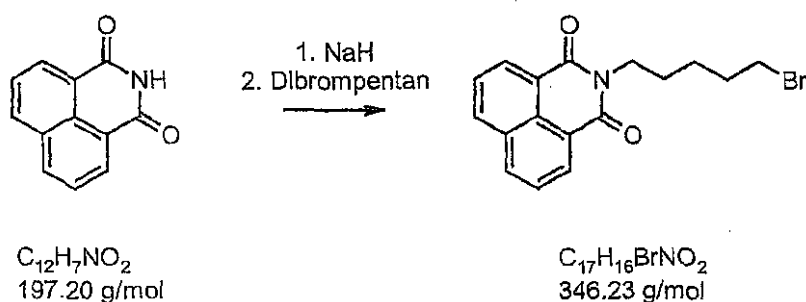
¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 171.6 (s), 167.4 (s), 146.3 (s), 144.1 (s), 134.7 (d), 132.9 (s), 129.0 (d), 126.3 (d), 124.6 (s), 122.0 (d), 111.7 (d), 86.7 (d), 59.8 (d), 55.5 (q), 50.7 (t), 50.5 (t), 47.3 (s), 41.1 (t), 36.1 (t), 36.0 (s), 32.0 (t), 31.0 (t), 28.9 (d), 26.0 (t), 25.2 (t), 24.9 (t)

20

Beispiel 193

Schritt 1

2-(5-Brompentyl)-1H-benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion



25

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (2.33 g, 55.8 mmol einer 55 %igen Disperion, durch Waschen mit absolutem Petrolether von Weißöl befreit) in absolutem DMF (50 mL) wird 1H-Benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion (10.0 g, 50.7 mmol) in DMF (50 mL) bei Raumtemperatur langsam zuge tropft. Man rührt 30 Minuten, erhitzt auf 60 °C, setzt 1,5-Dibrompentan (46.64 g, 202.8 mmol) auf einmal zu und rührt 12 Stunden bei dieser Temperatur.

30

Man filtriert, und der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird zwischen Wasser (200 mL) und Ether (200 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert (3 x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), 2 N NaOH (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Überschüssiges Dibrompentan wird durch Destillation (100 °C/20 mbar) abgetrennt, der Rückstand wird aus Methanol (200 mL) umkristallisiert, wodurch man das Produkt in Form farbloser Kristalle (15,45 g, 88 %) vom Schmelzpunkt 114 - 116 °C erhält.

10 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1, $R_f = 0.35$

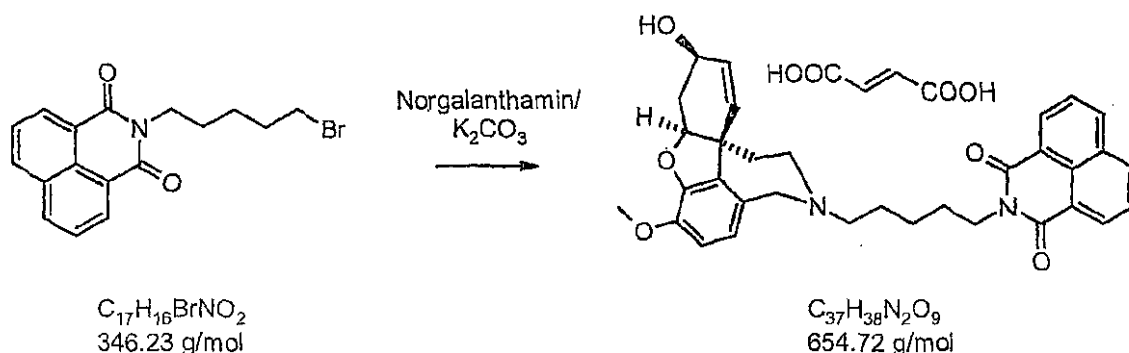
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.48 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H), 8.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.89 (Quintett, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.79 - 1.43 (m, 4H);

15 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 163.8 (s), 133.7 (d), 131.3 (s), 130.9 (d), 127.8 (s), 126.7 (d), 122.4 (d), 39.8 (t), 33.5 (t), 32.2 (t), 27.0 (t), 25.5 (t)

Schritt 2

SPH-1496

20 2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1H-benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion, Fumarat



25 Norgalanthamin (1.00 g, 3.66 mmol), 2-(5-Bromopentyl)-1H-benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion (1.15 g, 3.33 mmol) und Kaliumcarbonat (wasserfrei, frisch vermahlen, 1.15 g, 10.0 mmol) werden in absolutem Acetonitril (10 mL) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1)

30 gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.58 g, 88 %) erhalten wird.

Die Umwandlung ins Fumarat erfolgte analog zur Herstellung von MT-311 und MT-407 und lieferte das Produkt in Form hellgelber Kristalle vom Schmelzpunkt 129 – 134 °C

DC: CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 89 : 10 : 1, R_f = 0.5

5

Mikroelementaranalyse (JOS 1790):

$\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C, 65.19; H, 6.06; N, 4.11

Gefunden: C, 65.02; H, 5.82; N, 3.98

10

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.81 – 6.49 (m, 4H), 6.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 11.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.29 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.16 – 3.74 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.43 – 3.01 (m, 2H), 2.50 (b, 2H), 2.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.12 (m, 8 H);

15

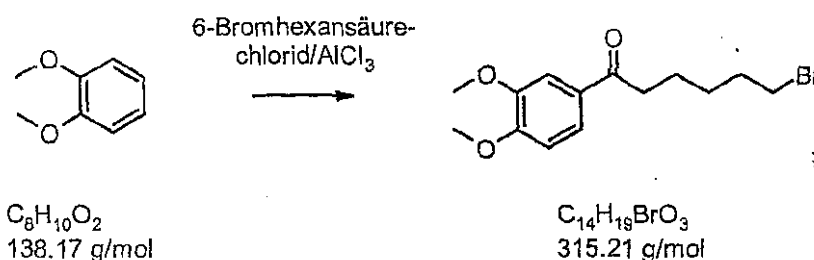
^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 167.3 (s), 163.3 (s), 146.2 (s), 143.8 (s), 134.7 (d), 134.2 (d), 132.8 (s), 131.2 (s), 130.6 (d), 128.7 (d), 127.2 (d), 127.1 (s), 126.5 (d), 126.1 (s), 121.9 (s), 121.6 (d), 111.5 (d), 86.7 (d), 59.8 (d), 56.0 (t), 55.5 (q), 50.7 (t), 50.2 (t), 47.4 (s), 39.5 (t), 32.2 (t), 30.9 (t), 27.3 (t), 25.3 (t), 24.1 (t)

Beispiel 194

20

Schritt 1

6-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-hexanon



25

Zu einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxybenzol (3.10 g, 22.7 mmol) und Aluminiumchlorid (3.0 g, 22.7 mmol) in absolutem Schwefelkohlenstoff (50 mL) wird bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C 6-Bromhexansäurechlorid (4.9 g, 22.7 mmol) innerhalb von 10 Minuten zugegeben.

Man erhitzt innerhalb von 30 Minuten auf 40 °C und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur.

30

Man hydrolysiert mit 2 N Salzsäure (20 mL), verteilt zwischen Benzol (30 mL) und 2 N Salzsäure (30 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit Benzol (2 x 15 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 50 mL), Wasser (1 x 50 mL), gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 50 mL), gesättigter Kochsalzlösung (1 x 50 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und kristallisiert den nach Eindampfen am

Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand aus Pentan (35 mL) um, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 44 – 45 °C erhalten wird (3.2 g, 44.7 %).

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1; R_f = 0.85

5

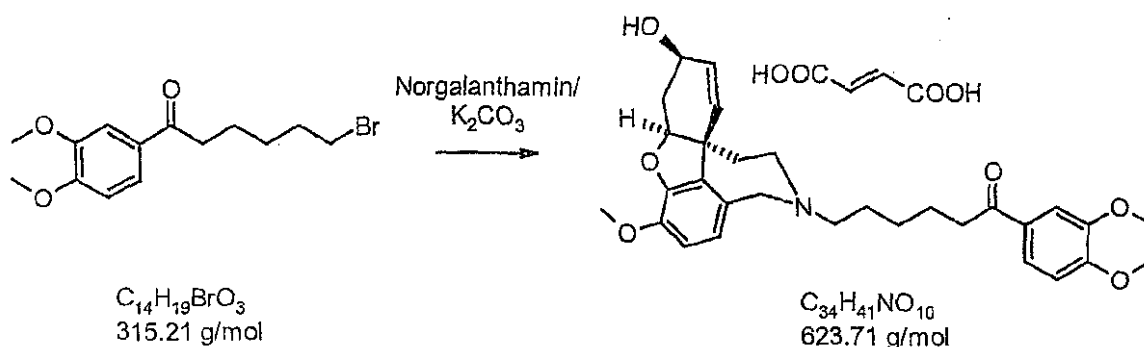
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.54 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (Quintett, J = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (Quintett, J = 7.0 Hz, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.6 (s), 153.2 (s), 149.0 (s), 130.2 (s), 122.6 (d), 110.1 (d), 110.0 (d), 56.0 (q),
10 55.9 (q), 37.7 (t), 33.6 (t), 32.6 (t), 27.9 (t), 23.6 (t)

Schritt 2

SPH-1497

15 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]hexan-1-on, Fumarat



20 Norgalanthamin (1.00 g, 3.66 mmol), 6-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-hexanon (1.15 g, 3.66 mmol) und Kaliumcarbonat (wasserfrei, frisch vermahlen, 1.15 g, 10.0 mmol) werden in absolutem Acetonitril (15 mL) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.70 g, 91 %) erhalten wird.

25 Die Umwandlung zum Fumarat erfolgte nach der Standardvorschrift.

Die Umwandlung ins Fumarat erfolgte analog zur Herstellung von MT-311 und MT-407 und lieferte das Produkt in Form hellgelber Kristalle vom Schmelzpunkt 88 – 94 °C

30 DC: CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 89 : 10 : 1, R_f = 0.5

Mikroelementaranalyse (JOS 1782):

 $C_{35}H_{43}NO_{10} \cdot 0.5 H_2O$

Berechnet: C, 65.00; H, 6.86; N, 2.17

Gefunden: C, 64.81; H, 6.64; N, 2.09

5

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.81 – 6.66 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 4.61 – 4.33 (m 2H), 4.20 – 3.92 (m 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.62 – 3.12 (m, 2H), 3.10 – 2.81 (m, 2H), 2.78 – 2.43 (m, 3H), 2.39 – 1.86 (m, 5H), 1.78 – 1.40 (m, 5H), 1.38 – 1.14 (m, 2H);

10

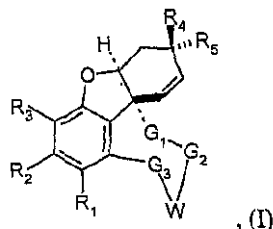
^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 198.5 (s), 167.2 (s), 153.0 (s), 148.6 (s), 146.3 (s), 144.2 (s), 134.6 (d), 132.9 (s), 129.7 (s), 129.0 (s), 126.2 (d), 124.0 (d), 122.7 (d), 122.1 (d), 111.7 (d), 110.9 (d), 110.2 (d), 86.6 (d), 65.0 (d), 59.8 (q), 55.8 (q), 55.5 (q), 50.8 (t), 50.4 (t), 47.3 (s), 37.2 (t), 31.9 (t), 31.0 (t), 26.1 (t), 24.7 (t), 23.8 (t), 15.2 (t)

15

Patentansprüche:

1. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

R₁ und R₂ sind gleich oder verschieden und bedeuten:

a) Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, PO₃H, NH₂, CF₃, OSO₂(CH₂)_nCF₃,

10 worin n gleich 0, 1 oder 2 ist, -OSO₂-Aryl-, -Vinyl- oder -Ethynyl;

b) eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkoxy-, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe,

c) eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder
15 (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Gruppe ausgewählt aus einem gegebenenfalls substituierten Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder Homopiperazinrest substituiert ist;

d) eine -COOH-, -COO(Ar)Alkyl-, -CO-Amino-Gruppe, die gegebenenfalls wie oben unter c) angegeben, substituiert ist, oder eine COH(Ar)Alkylgruppe;

20 e) eine -(CH₂)_nX (worin X = Br, Cl, F oder J ist), -(CH₂)_nOH-, -(CH₂)_nCHO-, -(CH₂)_nCOOH-, -(CH₂)_nCN-, -(CH₂)_nNC-, -(CH₂)_nCOAlkyl- oder -(CH₂)_nCOAryl-Gruppe, worin n 1-4 ist;

f) eine -(CH₂)_nVinyl-, -(CH₂)_nEthynyl-, -(CH₂)_n Cycloalkyl-Gruppe, worin n 0, 1 oder 2 ist, wobei Cycloalkyl ein aliphatischer Ring mit 3 bis 7 C-Atomen ist;

25 g) eine C₃-C₆ substituierte Alkenylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO₂Alkyl, COAlkyl, COAryl);

h) eine C₃-C₆ substituierte Alkynylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO₂Alkyl, COAlkyl, COAryl); oder

i) R₁ und R₂ bedeuten gemeinsam -CH=CH-CH=CH-, -O(CH₂)_nO- (n = 1 bis 3), -CH=CHA₁- (A₁ ist NH, O oder S), oder -CH₂CH₂A₁- (A₁ ist NH, O oder S);

30 R₃ dieselbe Bedeutung hat wie R₁, insbesondere OH und OCH₃ ist, oder

R₂ und R₃ gemeinsam -A₂(CH₂)_nA₂- bedeuten, worin n 1 bis 3 ist und die Substituenten A₂ gleich oder verschieden sind und NH, O oder S bedeuten;

R₄ und R₅ sind entweder

a) beide Wasserstoff,

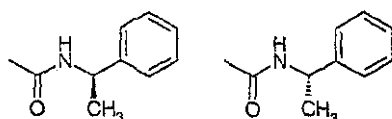
oder

b) einer von R_4 und R_5 ist Wasserstoff, eine (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl- oder (Ar)Alkynyl-Gruppe und der andere von R_4 und R_5 ist

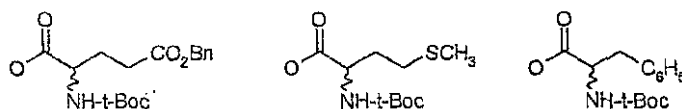
i) OR_6 , worin R_6 Wasserstoff, eine niedrige (C_1 - C_{10} , gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe, oder Cycloalkylgruppe, eine C_3 - C_{10} substituierte Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), eine C_2 - C_{10} -alpha-Alkoxyalkyl-Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxypropyl, Ethoxyethyl, Phenoxyethyl oder 1-Phenoxyethyl;

10 ii) $O-CS-NHR_6$ (Thiourethane), worin R_6 die oben unter i) angegebene Bedeutungen hat;

iii) $O-CO-NHR_7$ mit der nachstehenden Bedeutung:



15 iv) $O-CO-HR_6$, worin R_6 die oben unter i) genannte Bedeutungen hat, insbesondere Ester mit den Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie



20

v) NR_7R_7 , worin die beiden Substituenten R_7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedrige (C_1 - C_4), gegebenenfalls verzweigte, Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe bedeuten, oder die Substituenten R_7 sind gemeinsam $-(CH_2)_n$, worin n 3 bis 5 ist;

vi) $NH-COR_6$ (Amid), worin R_6 die oben unter i) genannte Bedeutungen hat;

25 vii) $S-R_6$, worin R_6 die oben unter i) angegebene Bedeutung hat;

viii) SO_nR_8 , worin n 0, 1 oder 2 ist und worin R_8 eine (C_1 - C_{10}), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist;

G_1 : $-(CH_2)_x$, worin x 1 oder 2 ist;

G_2 : $-(CH_2)_y$, worin y 0 bis 2 ist;

30 G_3 : $-(CH_2)_z$, worin z 0 bis 3 ist, mit der Maßgabe, daß die Summe aus $x+y+z$ wenigstens 2 und höchstens 4 ist, oder worin G_3 Carbonyl oder Thiocarbonyl, $-CH(OH)-$ oder $-C(OH)=$ ist;

W ist:

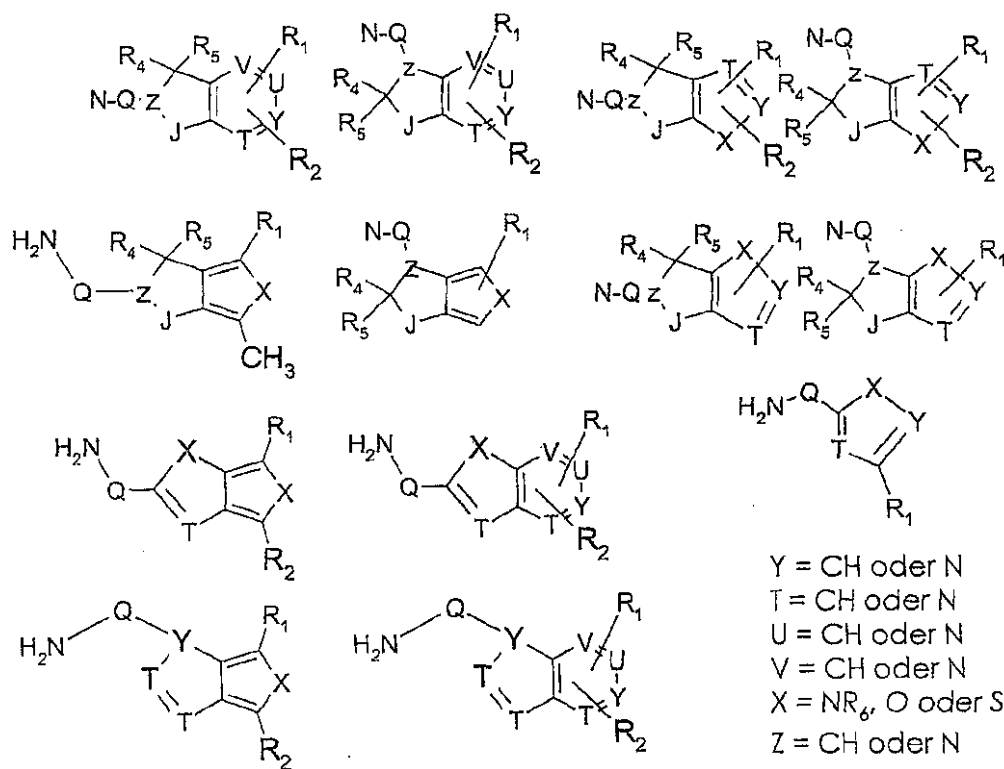
a) $CR_{13}R_{14}$, worin R_{13} Wasserstoff und R_{14} $-(CH_2)_nNR_7R_7$, $-CO-NR_7R_7$ oder $-COOR_7$ bedeuten,

worin n 0 bis 2 ist und R_7 die oben genannten Bedeutungen hat, oder R_7 und R_7 bilden über $-(CH_2)_n-$, worin n 3 bis 5 ist, einen Ring, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

- 5 b) N-Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Brom, Chlor, (C_1-C_4) Alkyl, CO_2 Alkyl, CN, $CONH_2$, oder Alkoxy), N-Thien- 2- oder 3-yl, oder N-Fur- 2- oder 3-yl, oder N-1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR_6 oder NR_7R_7 substituiert sein kann, und R_6 bzw. R_7 die oben angeführte Bedeutung haben;

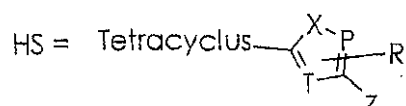
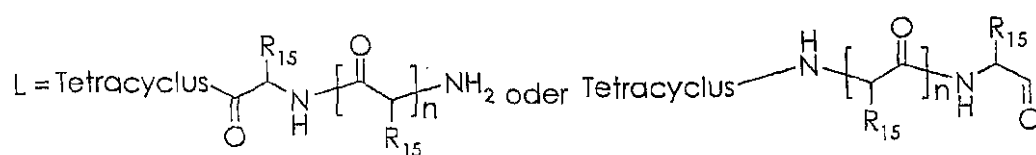
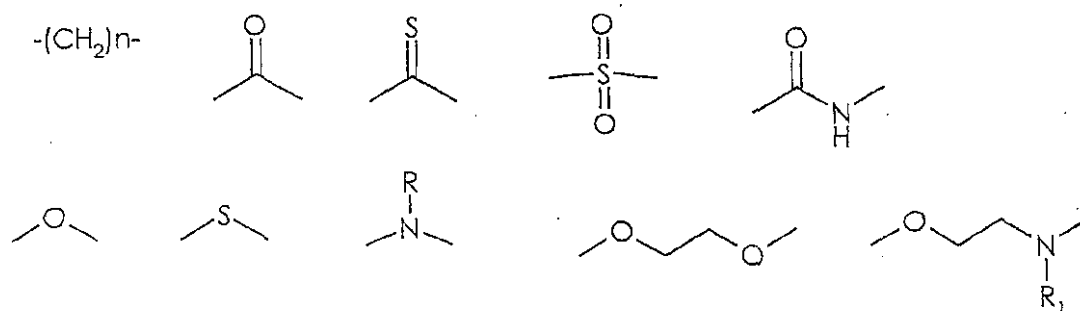
c) einer der nachstehend wiedergegebenen Substituenten

10



- 15 worin J keine Bindung oder $-(CH_2)_n-$, wobei n = 0 bis 3 ist, Carbonyl, Thiocarbonyl, O, S-SO oder SO_2 bedeutet, R_6 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und worin

- 20 Q $-(CH_2)_n-$, $M^*-(CH_2)_m-$ ist, wobei n = 0 bis 4 und m = 0 bis 4 und M^* Alkynyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl, disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, einen Spacer einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS der nachstehenden



P = CH oder N

T = CH oder N

X = NR_6 , O oder S

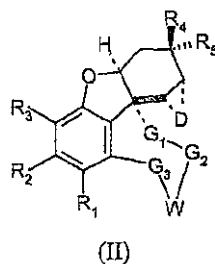
Z = CH oder N

worin R_{15} die Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, und für den Fall von $n > 1$ R_{15} in den einzelnen Resten jeweils eine gleiche oder verschiedene Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, mit der Maßgabe, daß das Atom N neben Q jeweils mit der Gruppe G2 und G3 der Formel I verbunden ist;

d) ein, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter, tricyclischer Substituent (Tr) mit wenigstens einem heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und einer Bindungsstelle an einem Kohlenstoffatom eines anellierten Benzolringes desselben, der über einen Spacer Q und das Q benachbarte Stickstoffatom jeweils mit G_2 und G_3 der Verbindung der Formel I verbunden ist, wobei Q die oben unter c) angegebene Bedeutung hat; oder

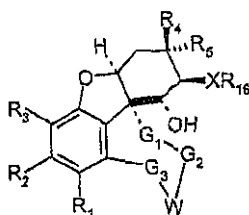
e) $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ oder $-\text{SO}_2-$.

15 2. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin D N-H, N-Alkyl, N-Acyl, Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und worin die Substituenten R_1 bis R_5 , G_1 bis G_3 sowie W die in Patentanspruch 1 bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

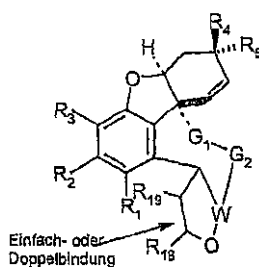
5 3. Neue Verbindung der allgemeinen Formel III



(III)

10 worin $X-R_{16}$ ein Substituent ist, in dem X Sauerstoff oder Schwefel und R_{16} Wasserstoff oder eine niedrige (C_1 - C_{10}), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-Gruppe ist, und worin die Substituenten R_1 bis R_5 , G_1 bis G_3 sowie W die in Patentanspruch 1 bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

15 4. Neue Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV)

20 worin R_{18} und R_{19} Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten und in der die die Substituenten R_{18} und R_{19} tragenden C-Atome miteinander über eine Einfach- oder eine Doppelbindung verknüpft sind, und worin die Substituenten R_1 bis R_5 und G_1 bis G_3 die in Patentanspruch 1 bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, wobei W CH oder N bedeutet

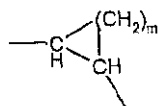
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Substituent R_6 ein Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl bedeutet.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Substituent R_6 Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, (2-Methoxypropyl), Ethoxyethyl, Phenoxymethyl oder (1-Phenoxyethyl) bedeutet.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R_4 Wasserstoff ist und R_5 OH, CN, CO_2 -Alkyl, CONR_aR_b , worin R_a Wasserstoff, eine niedrige ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), gegebenenfalls verzweigte, cyclische substituierte Alkylgruppe und R_b Wasserstoff, eine niedrige ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), gegebenenfalls verzweigte, oder substituierte Alkylgruppe ist, oder $R_a + R_b$ sind gemeinsam $-(\text{CH}_2)_n-$, worin n 2 bis 6 bedeutet, oder $-(\text{CH}_2)_n\text{E}(\text{CH}_2)_n-$, worin E gleich NH, N-Alkyl, O, oder S und n 0 bis 5 ist, Aryl (Phenyl oder Naphthyl), oder ein 6- Heterozyklus ist.
8. Verbindung nach Anspruch 7, worin der 6- Heterozyklus Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und substituierte Varianten derselben, Imidazoliny, Thiazoliny oder Oxazoliny ist.
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat und R_4 OH ist.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin R_4 und R_5 gemeinsam Carbonyl ($=\text{O}$), Hydrazone ($=\text{N}-\text{NH}-\text{R}_9$, $=\text{N}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$) oder Oxim ($=\text{N}-\text{OR}_{10}$) sind, worin R_9 Wasserstoff, eine niedrige ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe oder eine Sulfonsäuregruppe, wie Tosyl oder Mesyl ist, und R_{10} Wasserstoff, eine niedrige ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe, eine Sulfonsäuregruppe, wie eine Tosyl- oder Mesylgruppe ist.
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R_4 und R_5 gemeinsam Substituenten der Art
- $$\begin{array}{c} \text{Y}_1 \\ \parallel \\ \text{=N}-\text{N}-\text{H} \\ | \\ \text{Y}_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{Y}_1 \\ \parallel \\ \text{=N}-\text{N}-\text{H} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}_8 \end{array}$$
- sind, worin Y_1 , Y_2 gleich oder verschieden sind und O, S, NH oder $\text{N}-\text{R}_9$ (freie Valenzen sind in jedem Fall Wasserstoff), worin R_9 die in Anspruch 10 genannten Bedeutungen hat.
12. Verbindung nach Anspruch 11, worin Y_1 NH und Y_2 $\text{N}-\text{R}_9$ ist und worin R_4 und R_5 durch $(\text{CH}_2)_n-$ ($n = 2, 3$ oder 4) verbunden sind.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin G_1 und G_2 gemeinsam oder getrennt bedeuten:
- $-\text{C}(\text{R}_{11} \text{ R}_{12})-$, worin R_{11} und R_{12} Wasserstoff, OH, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl-, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe ($\text{C}_3 - \text{C}_7$ -Spiroring).

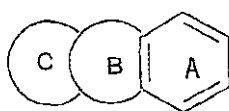
14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin G_1 und G_2 gemeinsam bedeuten



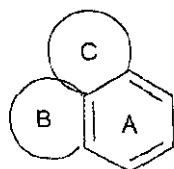
worin m 1 bis 7 ist.

5

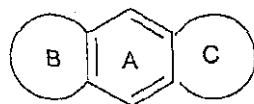
15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin der tricyclische Substituent Tr ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



10 oder



oder



ist.

15

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin der Ring A ein substituierter Benzolring ist.

17. Verbindung nach Anspruch 15 oder 16, worin einer der Ringe B und C ein gegebenenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist und der andere ein substituierter Ring ist, der ein oder mehrere Heteroatome im Ring enthalten kann.

20

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, worin der Benzolring wenigstens einfach substituiert, wobei diese Substituenten Halogene, wie Fluor und Chlor, Halogeno- C_1 - C_3 -Alkylgruppen, wie Trifluormethyl, C_1 - C_3 -Alkylgruppen, wie Methyl, C_1 - C_3 -Alkoxygruppen, wie Methoxy, und die Hydroxygruppe, insbesondere ein Halogen, wie Fluor sind.

25

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 18, worin der gegebenenfalls substituierte heterocyclische Ring B oder C ein 4 bis 14-gliedriger Ring, vorzugsweise ein 5 bis 7-gliedriger Ring, insbesondere ein 5- bis 7-gliedriger, nichtaromatischer Ring, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, ist.

30

20. Verbindung nach Anspruch 19, worin wenigstens ein Heteroatom des heterocyclischen Ringes (1 bis 3 Heteroatome sind möglich) Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel sind.

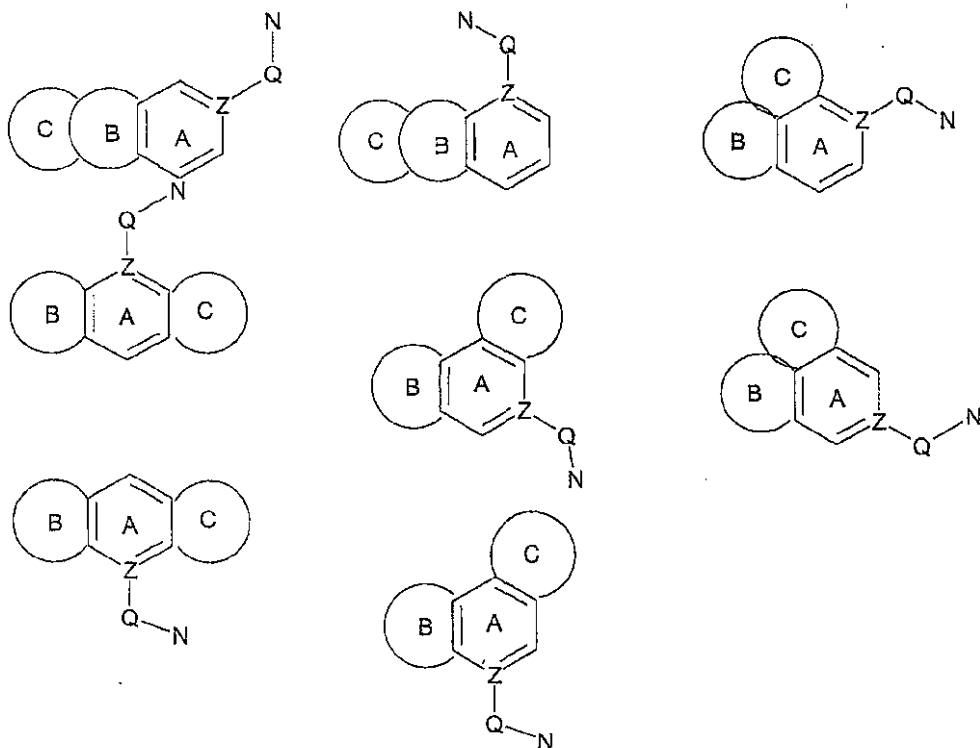
21. Verbindung nach Anspruch 20, worin der heterocyclische Ring B oder C Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Tetrahydrofuran, Piperazin, Morpholin oder Thiomorpholin ist.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 21, worin der 5 bis 8-gliedrige Ring B oder C ein 5 bis 8-gliedriger heterocyclischer oder alicyclischer Ring, oder ein Kohlenstoffring, der wenigstens einfach substituiert ist, ist.

23. Verbindung nach Anspruch 22, worin der 5 bis 8-gliedrige Kohlenstoff-Ring ein Benzolring oder ein gesättigter oder ungesättigter Ring, beispielsweise Benzol, Cyclopentan, Cyclopenten, Cyclohexan, Cyclohexen, Cyclohexadien, Cycloheptan, Cyclohepten und Cycloheptadien ist.

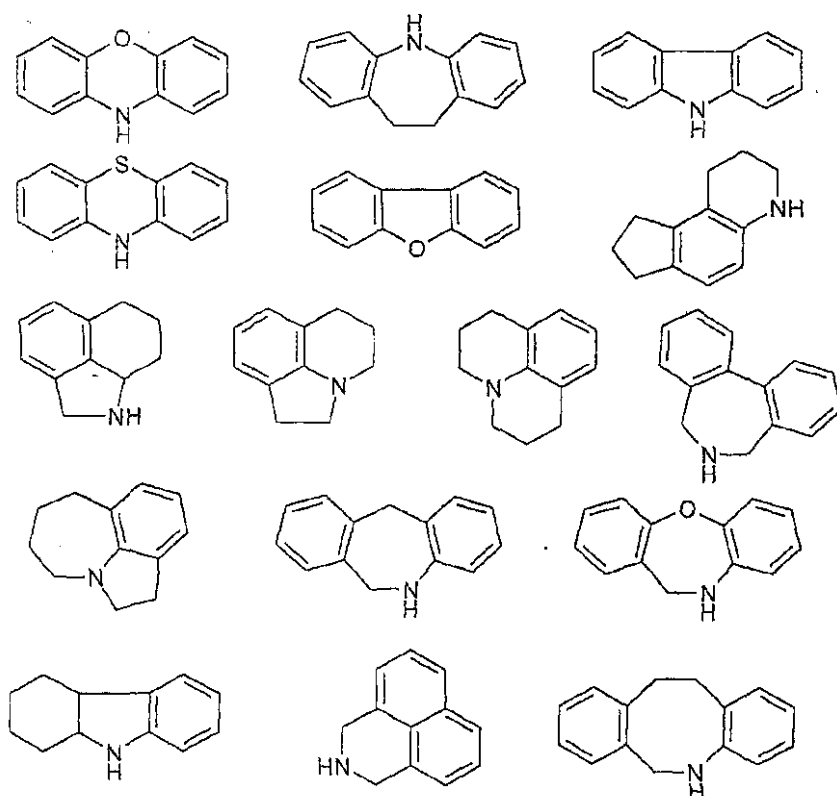
15

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, worin der trizyklische Substituent Tr eine Gruppe einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln ist



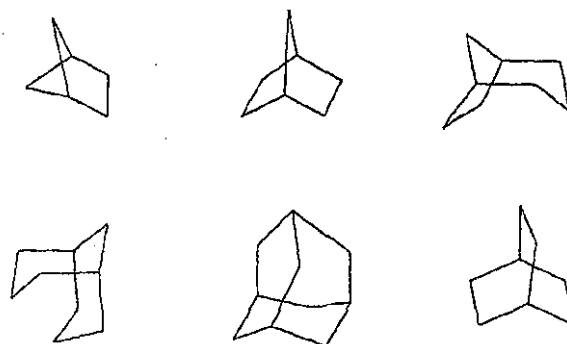
25. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, worin der trizyklische Substituent Tr eine Gruppe einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln ist

20



26. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, worin Tr ein cyclischer oder bicyclischer Kohlenwasserstoff ist.

5 27. Verbindung nach Anspruch 26, worin Tr eine der nachstehenden Formeln hat:



10 28. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, worin der Substituent Tr wenigstens einfach mit R_1 substituiert ist und R_1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat.

29. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, worin der Substituent W Stickstoff ist und/oder der Substituent G_1 $-(CH_2)_x$, worin x gleich 1 oder 2 ist und G_2 $-(CH_2)_y$, worin y gleich 0 bis 2 ist, mit der Maßgabe, daß $x + y$ gemeinsam wenigstens 2 und höchstens 4 bedeuten.

30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29, worin die Substituenten G_1 und G_2 gemeinsam oder getrennt voneinander die Bedeutung $-CR_{11}R_{12}-$ haben, worin R_{11} und R_{12} Wasserstoff, Hydroxy, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl, (Ar)Alkoxy-, oder Aryloxygruppe bedeuten.

5

31. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 30, worin G_1 und G_2 sind gemeinsam Alkylspirogruppe (C_3 - C_7 -Spiroring) sind.

10 32. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß die kombinatorische oder Parallel-Synthesetechnologie angewendet wird, wobei das Grundmolekül durch eine funktionelle Gruppe (Linker) auf einer festen Phase immobilisiert, die Synthese der Zielverbindung ausgeführt und dann diese Zielverbindung von der festen Phase abgetrennt wird.

15 33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmolekül an der festen Phase über ein Kohlenstoffzentrum, ein Stickstoffzentrum oder ein Sauerstoffzentrum immobilisiert wird.

20 34. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß als funktionelle Gruppe (Linker) = $-X(CH_2)_nCO$ ($X = CH_2, CO, O, S, NH$), $-X(CH_2)_nOCO$ ($X = CH_2, CO, O, S, NH$), $-XC_6H_4CH_2-$ ($= CH_2, CO, O, S, NH$), THP, $-X(CH_2)_nSi(alkyl)_2-$ verwendet wird.

25 35. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß als funktionelle Gruppe (Linker) = $-X(CH_2)_nCO$ ($X = CH_2, O, NH, So_{0.2}$), $-X(CH_2)_nCS$ ($X = CH_2, O, NH, So_{0.2}$), $X(CH_2)_nJCO$ ($X = CH_2, O, NH, So_{0.2}$; $J = NH, O, S$), $XC_6H_4CH_2$ ($X = CH_2, O, S$) verwendet wird.

30 36. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß als funktionelle Gruppe (Linker) = $-(CH_2)_nSi(alkyl)_2-$, $-C_6H_4Si(alkyl)_2-$, $-(CH_2)_nSn(alkyl)_2-$, $-C_6H_4Sn(alkyl)_2-$, $-(CH_2)_nS$, $-C_6H_4S$ verwendet wird.

37. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III oder IV, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben als Wirkstoff.

35 38. Verwendung wenigstens einer der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III oder IV, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben zum Herstellen von Arzneimitteln.

39. Verfahren zum Herstellen von Arzneimitteln, bei dem wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III oder IV mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder Formulierungshilfsmittel gemischt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PT/AT 01/00082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D491/10 C07D307/94 A61K31/55 A61K31/343 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 40049 A (JORDIS ULRICH ; CZOLLNER LASZLO (AT); FROELICH JOHANNES (AT); KUEE) 30 October 1997 (1997-10-30)	1,7,13
A	Seite 57, Verbindung 3 und 38	1,37-39
X	WO 96 12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GMBH ; CZOLLNER LASZLO (AT); FROELICH JOHAN) 2 May 1996 (1996-05-02)	1,7,13
X	ROQUES, R. ET AL: "Structure of norgalanthamine hydrochloride" ACTA CRYSTALLOGR., SECT. B (1980), B36(7), 1589-93, XP001009771 Fig 1. Verbindung III	1,7,13
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2001

Date of mailing of the international search report

07/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

RU/AT 01/00082

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BASTIDA, JAUME ET AL: "Narcissus alkaloids. Part 19. Alkaloids from Narcissus leonensis" PHYTOCHEMISTRY (1993), 34(6), 1656-8 , XP001009775 Verbindung 1,3 -----	1,7,13
P,X	WO 00 32199 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG ;JORDIS ULRICH (AT); FROELICH JOHANNE) 8 June 2000 (2000-06-08) Seite 23, SPH-1241 -----	1,7,13, 37-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 01/00082

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9740049 A	30-10-1997	AT 403803 B	25-05-1998
		AT 71696 A	15-10-1997
		AU 2498597 A	12-11-1997
		BG 102836 A	30-09-1999
		CZ 9803324 A	12-05-1999
		EP 0897387 A	24-02-1999
		NO 984852 A	16-11-1998
		PL 329411 A	29-03-1999
WO 9612692 A	02-05-1996	AT 401058 B	25-06-1996
		AT 198094 A	15-10-1995
		AT 188460 T	15-01-2000
		AU 695352 B	13-08-1998
		AU 3693895 A	15-05-1996
		BG 62133 B	31-03-1999
		BG 101417 A	30-12-1997
		BR 9509406 A	03-11-1998
		CN 1170395 A	14-01-1998
		CZ 9701195 A	13-08-1997
		DE 59507585 D	10-02-2000
		DK 787115 T	08-05-2000
		EP 0787115 A	06-08-1997
		ES 2106700 T	16-11-1997
		FI 971609 A	02-06-1997
		GR 3032965 T	31-07-2000
		GR 98300015 T	31-03-1998
		HU 77716 A, B	28-07-1998
		JP 10507457 T	21-07-1998
		NO 971645 A	07-05-1997
		NO 971796 A	28-05-1997
		NZ 294191 A	28-10-1998
		PL 319754 A	18-08-1997
		PT 787115 T	31-05-2000
		RU 2146258 C	10-03-2000
		SI 787115 T	30-04-2000
		SK 48397 A	05-11-1997
		US 6043359 A	28-03-2000
WO 0032199 A	08-06-2000	AU 1430099 A	19-06-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/AT 01/00082

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D491/10 C07D307/94 A61K31/55 A61K31/343 A61P25/28

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 40049 A (JORDIS ULRICH ; CZOLLNER LASZLO (AT); FROELICH JOHANNES (AT); KUEE) 30. Oktober 1997 (1997-10-30)	1,7,13
A	Seite 57, Verbindung 3 und 38	1,37-39
X	WO 96 12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GMBH ; CZOLLNER LASZLO (AT); FROELICH JOHAN) 2. Mai 1996 (1996-05-02)	1,7,13
X	ROQUES, R. ET AL: "Structure of norgalanthamine hydrochloride" ACTA CRYSTALLOGR., SECT. B (1980), B36(7), 1589-93, XP001009771 Fig 1. Verbindung III	1,7,13

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/08/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

ELI/AT 01/00082

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bolr. Anspruch Nr.
X	BASTIDA, JAUME ET AL: "Narcissus alkaloids. Part 19. Alkaloids from Narcissus leonensis" PHYTOCHEMISTRY (1993), 34(6), 1656-8 , XP001009775 Verbindung 1,3 ---	1,7,13
P,X	WO 00 32199 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG ;JORDIS ULRICH (AT); FROELICH JOHANNE) 8. Juni 2000 (2000-06-08) Seite 23, SPH-1241 -----	1,7,13, 37-39

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

rci/AT 01/00082

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9740049 A	30-10-1997	AT 403803 B	25-05-1998
		AT 71696 A	15-10-1997
		AU 2498597 A	12-11-1997
		BG 102836 A	30-09-1999
		CZ 9803324 A	12-05-1999
		EP 0897387 A	24-02-1999
		NO 984852 A	16-11-1998
		PL 329411 A	29-03-1999
WO 9612692 A	02-05-1996	AT 401058 B	25-06-1996
		AT 198094 A	15-10-1995
		AT 188460 T	15-01-2000
		AU 695352 B	13-08-1998
		AU 3693895 A	15-05-1996
		BG 62133 B	31-03-1999
		BG 101417 A	30-12-1997
		BR 9509406 A	03-11-1998
		CN 1170395 A	14-01-1998
		CZ 9701195 A	13-08-1997
		DE 59507585 D	10-02-2000
		DK 787115 T	08-05-2000
		EP 0787115 A	06-08-1997
		ES 2106700 T	16-11-1997
		FI 971609 A	02-06-1997
		GR 3032965 T	31-07-2000
		GR 98300015 T	31-03-1998
		HU 77716 A, B	28-07-1998
		JP 10507457 T	21-07-1998
		NO 971645 A	07-05-1997
		NO 971796 A	28-05-1997
		NZ 294191 A	28-10-1998
		PL 319754 A	18-08-1997
		PT 787115 T	31-05-2000
		RU 2146258 C	10-03-2000
		SI 787115 T	30-04-2000
		SK 48397 A	05-11-1997
		US 6043359 A	28-03-2000
WO 0032199 A	08-06-2000	AU 1430099 A	19-06-2000

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D491/10

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D307/94 A61K 31/55

A61K 31/343 A61P 25/28

[21] 申请号 01801342.2

□-1020723

[43] 公开日 2002 年 11 月 20 日

[11] 公开号 CN 1380883A

[22] 申请日 2001.3.22 [21] 申请号 01801342.2

[30] 优先权

[32]2000.3.31 [33]AT [31]A546/2000

[32]2001.2.15 [33]AT [31]A238/2001

[86] 国际申请 PCT/AT01/00082 2001.3.22

[87] 国际公布 WO01/74820 德 2001.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.21

[71] 申请人 萨诺化学药物股份公司

地址 奥地利维也纳

[72] 发明人 U·乔迪斯 J·福罗里克 M·特鲁

M·赫恩夏尔 L·斯佐尔纳

B·卡尔兹

S·维尔兹格

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

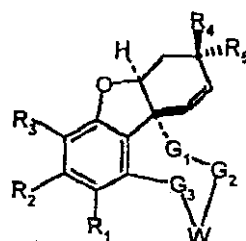
代理人 刘明海

权利要求书 11 页 说明书 310 页 附图 0 页

[54] 发明名称 雪花胺的新衍生物和类似物

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的新化合物。

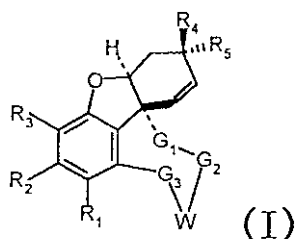


(I)

ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 通式 I 的新化合物



其中取代基具有下面解释的含义：

R1 和 R2 相同或不同，并且是：

a) 氢、F、Cl、Br、I、CN、NC、OH、SH、NO₂、SO₃H、PO₃H、NH₂、CF₃、OSO₂(CH₂)_nCF₃，其中 n 等于 0、1 或 2、OSO₂-芳基，OSO₂-烯基或 OSO₂-乙炔基；

b) 低级的 (C₁-C₆)、直链或支链的、取代或未取代的 (芳) 烷基、(芳) 烷氧基、环烷基或环烷氧基；

c) 未取代的或被一个或二个相同或不同的低级的 (C₁-C₆)、直链或支链的、取代或未取代的 (芳) 烷基、(芳) 烷基羰基或 (芳) 烷氧基羰基取代的氨基或者被选自取代或未取代的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基的基团取代的氨基；

d) COOH、COO(芳)烷基、CO-氨基，是未取代的或如同上一段 c) 中被取代的或 CHOH(芳)烷基；

e) -(CH₂)_nX (其中 X = Br、Cl、F 或 I)、-(CH₂)_nOH、-(CH₂)_nCHO、-(CH₂)_nCOOH、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nNC、-(CH₂)_nCO 烷基、-(CH₂)_nCO 芳基，其中 n 表示 1-4；

f) -(CH₂)_n 乙烯基、(CH₂)_n 乙炔基或 (CH₂)_n 环烷基，其中 n 表示 0、1 或 2，环烷基表示环数目是 3 至 7 个的脂族环；

g) C₃-C₆ 取代的链烯基 (任选地被 H、F、Br、Cl、CN、CO₂ 烷基、

CO 烷基、CO 芳基取代);

h) C_3-C_6 -取代的炔基(任选地被 H、F、Br、Cl、CN、 CO_2 烷基、CO 烷基、CO 取代); 或者

i) R_1 和 R_2 一起表示 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-O(CH_2)_nO-$ ($n = 1$ 至 3)、 $-CH=CH-A_1$ 或 $-CH_2-CH_2-A_1$, 其中 A_1 表示 NH、O 或 S;

R_3 具有与 R_1 相同的含义, 特别地表示 OH 和 OCH_3 , 或者

R_2 和 R_3 一起表示 $-A_2(CH_2)_n A_2$, 其中 n 是 1 至 3 , 取代基 A_2 表示相同或不同的选自 NH、O 或 S 的基团;

R_4 和 R_5 是

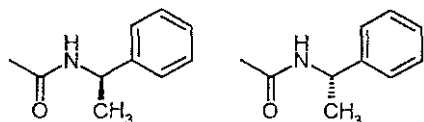
a) 二个为氢, 或者

b) R_4 和 R_5 之一为氢, (芳)烷基, (芳)链烯基或(芳)炔基, R_4 和 R_5 中的另一个为:

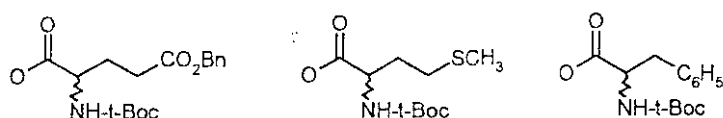
i) OR_6 , 其中 R_6 表示氢、低级 (C_1-C_{10} 、直链或支链、取代或未取代的)烷基, 或环烷基, C_3-C_{10} 取代的甲硅烷基(例如三乙基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔-丁基二甲基甲硅烷基或二甲基苯基甲硅烷基), $C_2-C_{10}-\alpha$ -烷氧基烷基, 例如四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、(2-甲氧基丙基)、乙氧基乙基、苯氧基甲基或(1-苯氧基乙基);

ii) $O-CS-NHR_6$ (硫代氨基甲酸酯), 其中 R_6 具有上述 i) 中给出的含义;

iii) $O-CO-NHR_7$, 其中 R_7 具有下列含义:



iv) $O-CO-HR_6$, 其中 R_6 具有上述 i) 中给出的含义, 特别是具有氨基酸取代模型(二个对映体)的酯, 例如



v) NR_7R_7 , 其中二个取代基 R_7 是相同或不同的, 并且表示氢、低级 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)、直链或支链烷基或者环烷基, 或者取代基 R_7 一起表示 $-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 n 是 3 至 5;

vi) NH-COR_6 (酰胺), 其中 R_6 具有上述 i) 中给出的含义;

vii) S-R_6 , 其中 R_6 具有上述 i) 中给出的含义;

viii) SO_nR_8 , 其中 n 是 0、1 或 2, 其中 R_8 是 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)、直链或支链的或者环化的、取代或未取代的(芳)烷基;

G_1 : $-(\text{CH}_2)_x-$, 其中 x 是 1 或 2;

G_2 : $-(\text{CH}_2)_y-$, 其中 y 是 0 至 2;

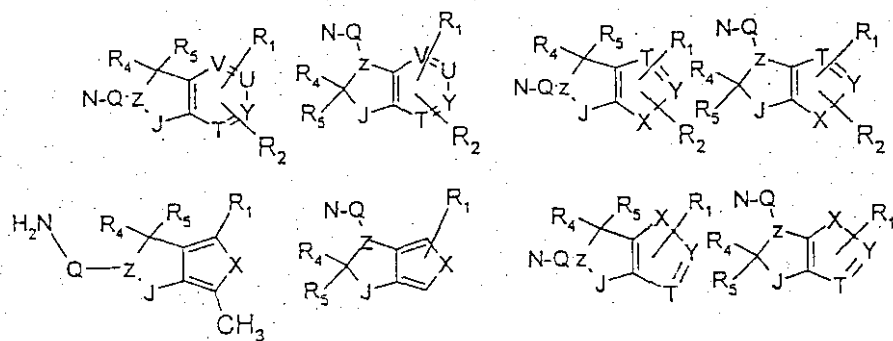
G_3 : $-(\text{CH}_2)_z-$, 其中 z 是 0 至 3, 前提条件是 $x+y+z$ 至少是 2, 最高是 4 或者其中 G_3 表示羰基或硫代羰基, $-\text{CH}(\text{OH})-$ 或 $-\text{C}(\text{OH})=$ 。

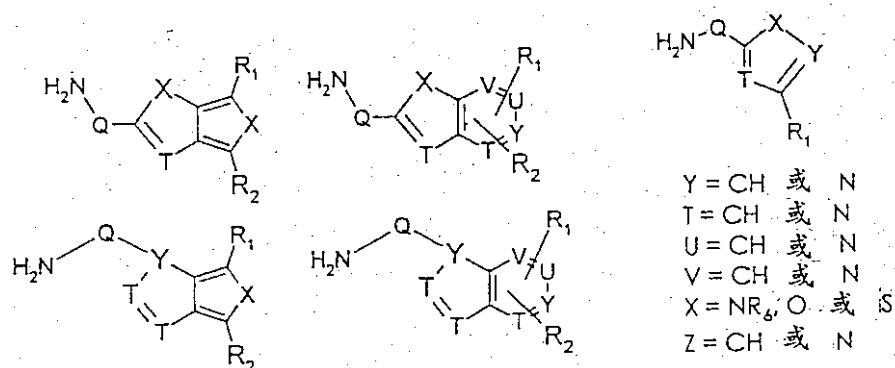
W 是:

a) $\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$, 其中 R_{13} 表示氢和 R_{14} 表示基团 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_7\text{R}_7$ 或 $-\text{CO-NR}_7\text{R}_7$ 或 $-\text{COOR}_7$, 其中 n 表示 0 至 2 的数, R_7 的定义同上, 或者 R_7 和 R_7 通过 $-(\text{CH}_2)_n$ (其中 n 是 3 至 5) 构成环, 这里取代基 R_{13} 和 R_{14} 可以交换;

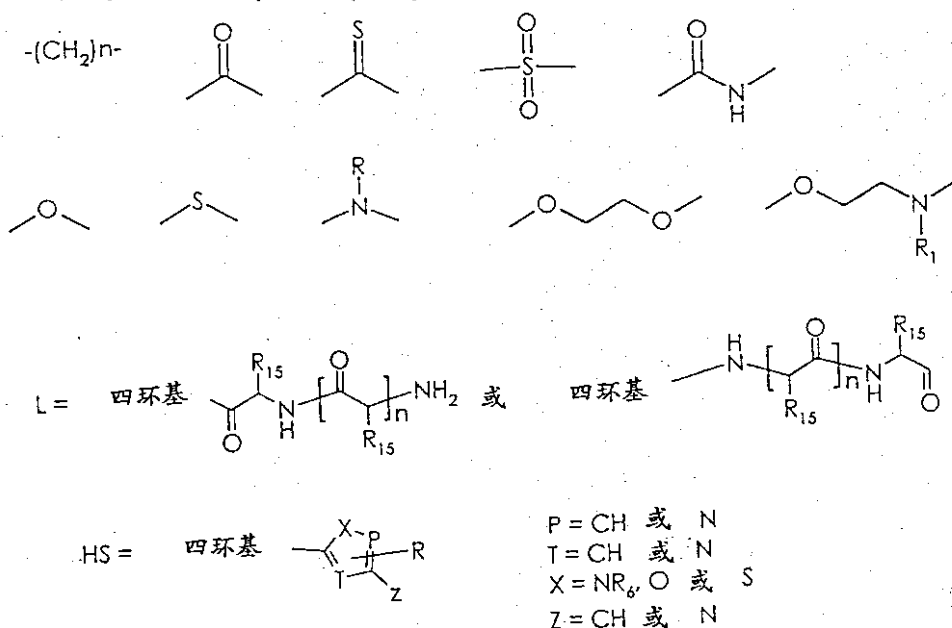
b) N-苯基 (其中苯基是未取代的或被氟、溴、氯、($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基、 CO_2 烷基、 CN 、 CONH_2 或烷氧基取代) 或者 N-噁吩-2 或 3-基、N-咪喃-2 或 3-基或者 N-1,3,5-三嗪基, 这里三嗪基还可以被 Cl 、 OR_6 或 NR_7R_7 取代, 以及 R_6 或 R_7 具有上述含义;

c) 下面列出的取代基之一:





其中 J 表示无键合或者 $-(CH_2)_n-$; $n = 0$ 至 3、羰基、硫代羰基、O、S、 $-SO-$ 或 SO_2 , R_6 具有上述含义, 另外 Q 被定义为 $-(CH_2)_n-M^*-(CH_2)_m$, 这里 $n = 0$ 至 4, $m = 0$ 至 4 以及 M^* 表示炔基、链烯基、双取代的苯基、双取代的噻吩基、双取代的呋喃基、双取代的吡嗪基、双取代的哒嗪基、下面给出的结构式之一的间隔基、肽间隔基 L 或者通过下面的结构式定义的杂环间隔基 HS:

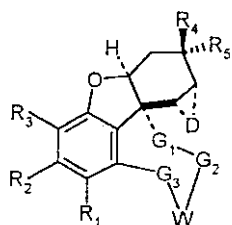


其中 R_{15} 表示 D-, L-, D, L-氨基酸或非天然氨基酸的侧链, 并且在 $n > 1$ 的情况下, R_{15} 在单独的基团中总是表示相同或不同的 D-, L-, D, L-氨基酸或非天然氨基酸的侧链, 前提条件是原子 N 除 Q 外在每种情况下与结构式 I 中的 G_2 和 G_3 键合;

d) 未取代或至少被取代一次的三环取代基 (Tr), 其具有至少一个杂环作为环组分和在稠合苯环的碳原子上的连接位, 其经过间隔基 Q 和与 Q 相邻的氮原子分别与通式 I 的化合物中的 G_2 和 G_3 连接, 其中 Q 具有上面 c) 下定义的含义; 或者

e) $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$.

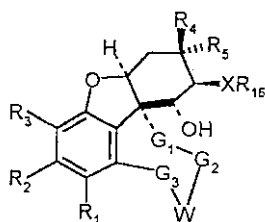
2. 通式 II 的新化合物



(II)

其中 D 表示 N-H、N-烷基、N-酰基、氧或硫，并且其中取代基 R_1 至 R_5 、 G_1 至 G_3 和 W 具有权利要求 1 的通式 I 中定义的含义。

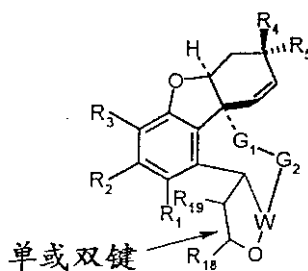
3. 通式 III 的新化合物



(III)

这里 $X-R_{16}$ 是取代基，其中 X 是氧或硫， R_{16} 是氢或低级 (C_1-C_{10}) 的、直链或支链、取代或未取代的(芳)烷基；取代基 R_1 至 R_5 、 G_1 至 G_3 和 W 具有权利要求 1 的通式 I 中定义的含义。

4. 通式 IV 的化合物



(IV)

其中 R_{18} 和 R_{19} 表示氢、烷基、芳基或芳烷基，并且其中携带取代基 R_{18} 和 R_{19} 的 C 原子经单键或双键相互连接，取代基 R_1 至 R_5 以

及 G_1 和 G_3 具有权利要求 1 的通式 I 中表述的含义, W 表示 CH 或 N, .

5. 权利要求 1 至 4 之一的化合物, 其中取代基 R_6 表示三乙基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔-丁基二甲基甲硅烷基或二甲基苯基甲硅烷基。

6. 权利要求 1 至 4 之一的化合物, 其中取代基 R_6 表示四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、(2-甲氧基丙基)、乙氧基乙基、苯氧基甲基或(1-苯氧基乙基)。

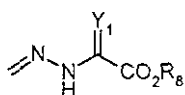
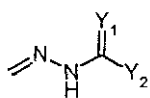
7. 权利要求 1 至 4 之一的化合物, 其中 R_4 是氢, R_5 是 OH、CN、 CO_2 -烷基、 CONR_aR_b , 其中 R_a 是氢、低级 (C_1 - C_6) 的、直链或支链的、环化的、取代或未取代的烷基, R_b 是氢、低级 (C_1 - C_6) 的、直链或支链的、取代或未取代的烷基, 或者 R_a+R_b 一起是 $-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 n 是 2 至 6, 或者 $-(\text{CH}_2)_n\text{E}(\text{CH}_2)_n-$, 其中 E 是 NH、N-烷基、O 或者 S 以及 n 是 0 至 5, 芳基 (苯基或萘基) 或 6- π 杂环基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 6-杂环基是咪唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基以及被取代的这些基团、咪唑啉基、噻唑啉基或噁唑啉基。

9. 权利要求 1 至 8 之一的化合物, 其中 R_5 表示除氢外的含义, R_4 表示 OH。

10. 权利要求 1 至 9 之一的化合物, 其中 R_4 和 R_5 一起可以是羰基 ($=\text{O}$)、脞 ($=\text{N}-\text{NH}-\text{R}_9$ 、 $=\text{N}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 或者脞 ($=\text{N}-\text{OR}_{10}$), 其中 R_9 是氢、低级 (C_1 - C_6) 的、直链或支链或者环化的、取代或未取代的 (芳) 烷基-或者 (芳) 烷基羰基-、(芳) 烷基羰基氧基或者磺酸基, 例如甲苯磺酰基或甲磺酰基, 和 R_{10} 是氢、低级 (C_1 - C_6) 的、直链或支链或者环化的、取代或未取代的 (芳) 烷基-或者 (芳) 烷基羰基-、磺酸基, 例如甲苯磺酰基或甲磺酰基。

11. 权利要求 1 至 4 之一的化合物, 其中 R_4 和 R_5 一起表示这类取代基



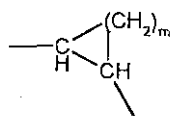
其中 Y_1 和 Y_2 是相同的或不同的, 并表示 O、S、NH 或者 N- R_9 (游离价在任何情况下均是氢), R_9 具有权利要求 10 中提及的含义。

12. 权利要求 11 的化合物, 其中 Y_1 是 NH 和 Y_2 是 N- R_9 , 并且 R_4 和 R_5 通过 $-(CH_2)_n-$ ($n = 2, 3$ 或 4) 连接。

13. 权利要求 1 至 12 之一的化合物, 其中 G_1 和 G_2 一起或者单独表示:

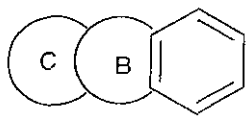
$-C(R_{11} R_{12})-$, 其中 R_{11} 和 R_{12} 表示氢、OH、低级的、直链或支链的或环化的、取代或未取代的(芳)烷基、芳基、(芳)烷氧基或芳氧基或者一起表示烷基螺基团 (C_3-C_7 螺环)。

14. 权利要求 1 至 13 之一的化合物, 其中 G_1 和 G_2 一起表示

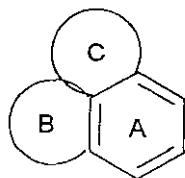


其中 m 1 至 7。

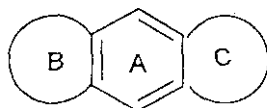
15. 权利要求 1 至 14 之一的化合物, 其中三环取代基 Tr 为下列通式的稠合苯环



或



或



16. 权利要求 15 的化合物, 其中环 A 是取代的苯环。

17. 权利要求 15 或 16 的化合物, 其中环 B 和 C 之一是取代或未取代的杂环, 另一个是在环上包含一个或多个杂原子的取代环。

18. 权利要求 15 至 17 之一的化合物, 其中苯环是至少被取代一次的, 其中取代基是卤素, 例如氟和氯; 卤代- C_1-C_3 -烷基, 例如三氟甲基; C_1-C_3 -烷基, 例如甲基; C_1-C_3 -烷氧基, 例如甲氧基; 以及羟基, 这里优选卤素, 例如氟。

19. 权利要求 15 至 18 之一的化合物, 其中取代或未取代的杂环 B 或 C 是 4-至 14-元环, 优选 5-至 7-元环, 特别是具有一个或二个相同的或不同的杂原子的 5-至 7-元非芳族环。

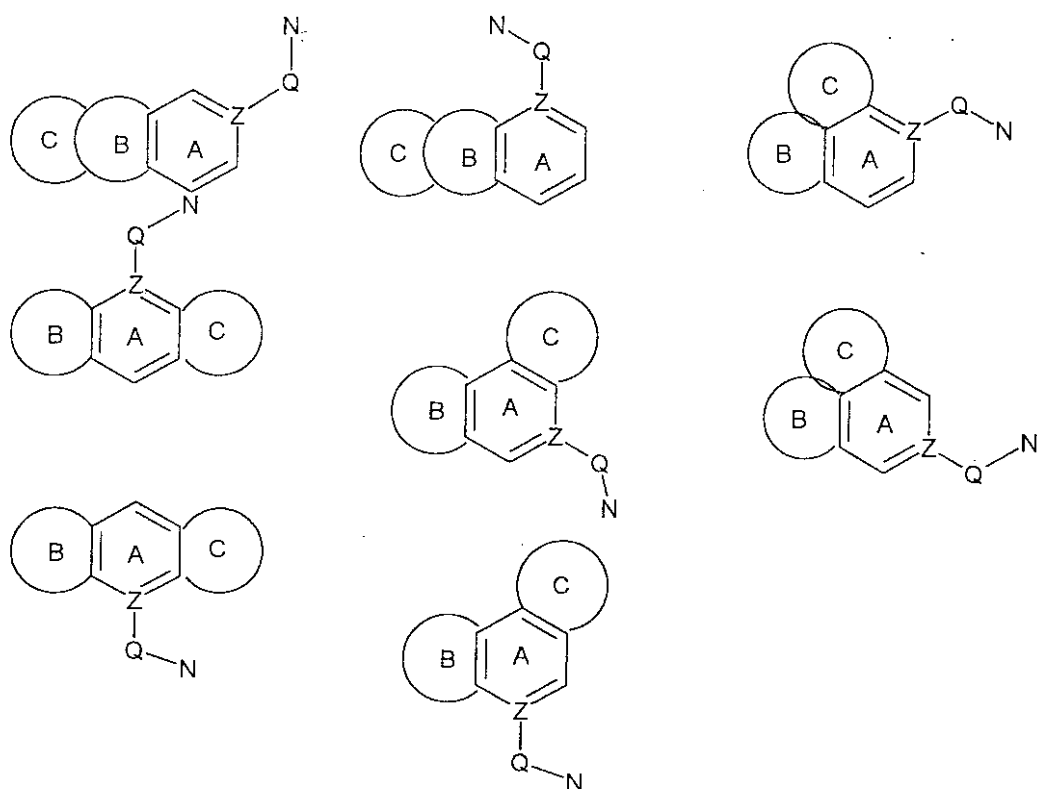
20. 权利要求 19 的化合物, 其中所述杂环中的至少一个杂原子(1 至 3 个均是可行的)是氮、氧、硫。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中环 B 和 C 是吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、呋喃、噻吩、吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺、四氢呋喃、哌嗪、吗啉和硫代吗啉。

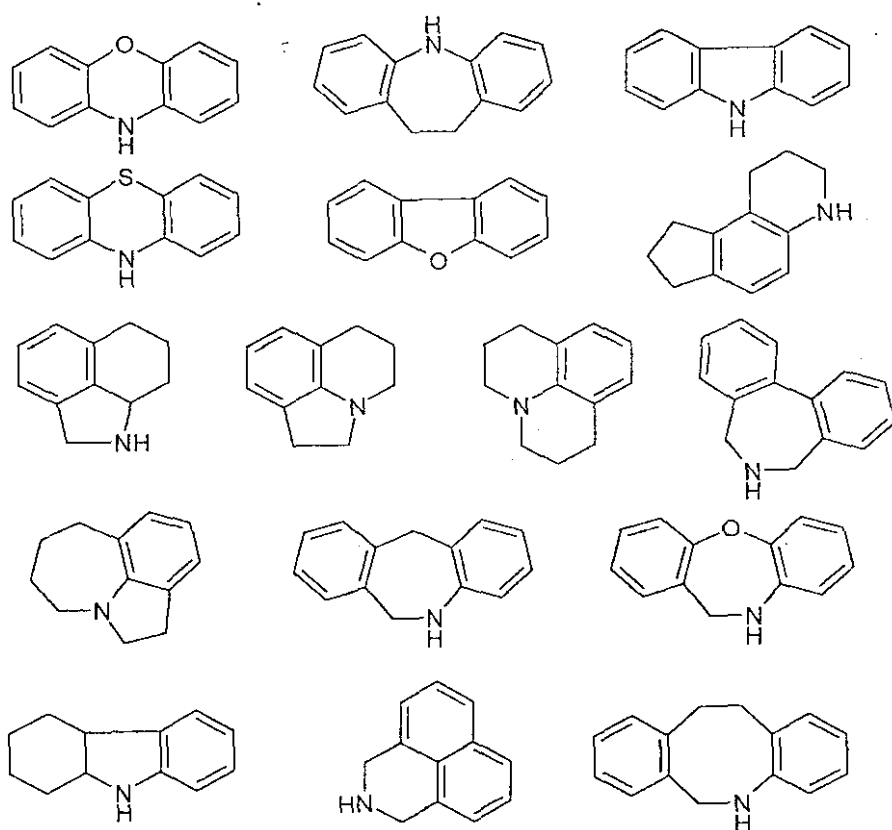
22. 权利要求 15 至 21 之一的化合物, 其中 5-至 8-元环 B 或 C 是 5-至 8-元杂环或脂环或至少被取代一次的碳环。

23. 权利要求 22 的化合物, 其中 5-至 8-元碳环可以是苯环或饱和的或不饱和的环, 例如苯、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚烯和环庚二烯。

24. 权利要求 1 至 23 之一的化合物, 其中三环取代基 Tr 是下面描述的结构式之一的基团

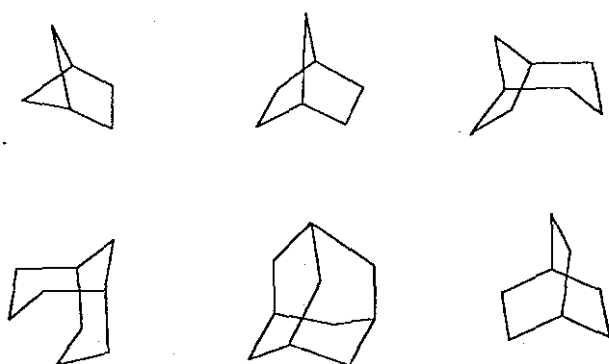


25. 权利要求 1 至 23 之一的化合物, 其中三环取代基表示下面的结构式之一的基团



26. 权利要求 1 至 25 之一的化合物, 其中 Tr 是环烃或二环烃。

27. 权利要求 26 的化合物, 其中 Tr 表示下列结构式之一:



28. 权利要求 1 至 27 之一的化合物, 其中取代基 Tr 至少被 R_1 取代一次, 并且 R_1 具有权利要求 1 中表示的含义。

29. 权利要求 1 至 28 之一的化合物, 其中取代基 W 是氮和/或取代基 G_1 是 $-(CH_2)_x-$, 其中 x 是 1 或 2 和 G_2 表示 $-(CH_2)_y-$, 其中 y 是 0 至 2, 前提条件是 $x + y$ 至少是 2, 最大是 4。

30. 权利要求 1 至 29 之一的化合物, 其中取代基 G_1 和 G_2 一起

或单独表示 $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$ ，其中 R_{11} 和 R_{12} 表示氢、羟基、低级的直链或支链的或环化的取代或未取代的 (芳)烷基、芳基、(芳)烷氧基或芳氧基基团。

31. 权利要求 1 至 30 之一的化合物，其中 G_1 和 G_2 一起是烷基螺基团 ($\text{C}_3\text{--C}_7$ 螺环)。

32. 制备权利要求 1 至 31 的化合物的方法，其特征在于采用组合的或类似的合成技术，其中通过官能团 (接点) 将基本分子固定在固体相上，完成目标化合物的合成，然后从固体相中分离出目标化合物。

33. 权利要求 32 的方法，其中基本分子通过碳中心、氮中心和氧中心固定在固体相中。

34. 权利要求 32 或 33 的方法，其中使用 $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{CO}, \text{O}, \text{S}, \text{NH}$)、 $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{CO}, \text{O}, \text{S}, \text{NH}$)、 $-\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ ($= \text{CH}_2, \text{CO}, \text{O}, \text{S}, \text{NH}$)、THP 或 $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Si}(\text{alkyl})_2$ 作为官能团 (接点)。

35. 权利要求 32 或 33 的方法，其中使用 $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NH}, \text{SO}_{0-2}$)、 $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{CS}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NH}, \text{SO}_{0-2}$)、 $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{JCO}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NH}, \text{SO}_{0-2}$; $\text{J} = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$) 或 $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}$) 作为官能团 (接点)。

36. 权利要求 32 或 33 的方法，其中使用 $-(\text{CH}_2)_n\text{Si}(\text{alkyl})_2-$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Si}(\text{alkyl})_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Sn}(\text{alkyl})_2-$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Sn}(\text{alkyl})_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}$ 或 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ 作为官能团 (接点)。

37. 药物，其包括至少一种通式 I、II、III 或 IV 的化合物或者其药物学上可接受的盐作为活性成份。

38. 至少一种通式 I、II、III 或 IV 的化合物或者其药物学上可接受的盐的用途，其用于制备药物。

39. 制备药物的方法，其中至少一种通式 I、II、III 或 IV 的化合物与药物学上可接受的载体和/或赋形剂混合。

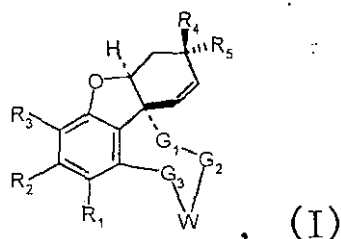
说明书

雪花胺的新衍生物和类似物

本发明涉及新的取代的苯并呋喃衍生物，其制备方法和盐以及其下列用途：

- a) 治疗阿耳茨海默氏疾病，
 - b) 治疗帕金森疾病，
 - c) 治疗亨廷顿氏疾病（亨廷顿氏舞蹈病），
 - d) 治疗多发性硬化症，
 - e) 治疗肌萎缩性侧索硬化，
 - f) 治疗癫痫，
 - g) 治疗中风后遗症，
 - h) 治疗颅脑外伤后遗症，
 - i) 治疗和预防脑中扩散氧和营养物的缺乏的后遗症，例如在缺氧、缺氧症、窒息、心搏停止和中毒之后以及在婴儿难产时的并发症或在麻醉情况观察到的，
 - j) 特别地也可以预防性地治疗神经元中的脱下垂变性，特别是被脑肿瘤的局部放射疗法或者化学疗法损害的，
 - k) 治疗细菌性脑膜炎，
 - l) 治疗与脱下垂组元有关的疾病，特别地是淀粉样相关的细胞变性的后果，
 - m) 治疗糖尿病，特别地如果该疾病伴随着胰岛细胞淀粉样变性。
- 本发明新的雪花胺衍生物和类似物可以提高阿耳茨海默氏疾病患者的肌力和耐力。

本发明的新化合物是通式 I 表示的那些化合物



其中取代基具有下面解释的含义:

R_1 和 R_2 相同或不同, 并且是:

a) 氢、F、Cl、Br、I、CN、NC、OH、SH、NO₂、SO₃H、PO₃H、NH₂、CF₃、OSO₂(CH₂)_nCF₃ (其中 n 等于 0、1 或 2)、OSO₂-芳基, OSO₂-乙烯基或 OSO₂-乙炔基;

b) 低级的 (C₁-C₆)、直链或支链的、取代或未取代的 (芳) 烷基、(芳) 烷氧基、环烷基或环烷氧基;

c) 未取代的或被一个或二个相同或不同的低级的 (C₁-C₆)、直链或支链的、取代或未取代的 (芳) 烷基、(芳) 烷基羰基或 (芳) 烷氧基羰基取代的氨基或者其中具有以取代或未取代的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基形式存在的环状取代基的氨基;

d) COOH、COO(芳)烷基、CO-氨基 (其定义同上一段 c) 中的氨基) 或 CHOH(芳)烷基;

e) $-(CH_2)_nX$ (其中 $X = Br, Cl, F$ 或 I)、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nCHO$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nNC$ 、 $-(CH_2)_nCO$ 烷基、 $-(CH_2)_nCO$ 芳基, 其中 n 表示 1-4;

f) $-(CH_2)_n$ 乙烯基、 $(CH_2)_n$ 乙炔基或 $(CH_2)_n$ 环烷基, 其中 n 表示 0、1 或 2, 环烷基表示环数目是 3 至 7 个的脂族环;

g) C₃-C₆ 取代的链烯基 (任选地被 H、F、Br、Cl、CN、CO₂ 烷基、CO 烷基、CO 芳基取代);

h) C₃-C₆-取代的炔基 (任选地被 H、F、Br、Cl、CN、CO₂ 烷基、CO 烷基、CO 取代); 或者

i) R_1 和 R_2 一起表示 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-O(CH_2)_nO-$ ($n = 1$ 至 3)、 $-CH=CH-A1$ 或 $-CH_2-CH_2-A1$, 其中 A1 表示 NH、O 或 S;

R_3 本身具有与 R_1 相同的含义, 特别地表示 OH 和 OCH₃, 并且进一步

地

R_2 和 R_3 一起表示 $-A_2(CH_2)_n A_2$, 其中 n 是 1 至 3, A_2 表示二个相同或不同的选自 NH、O 或 S 的基团;

R_4 和 R_5 是

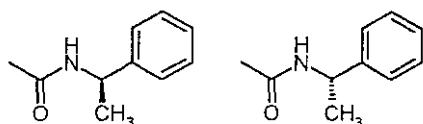
a) 二个氢, 或者

b) 氢或(芳)烷基, (芳)链烯基或(芳)炔基与下列基团的组合:

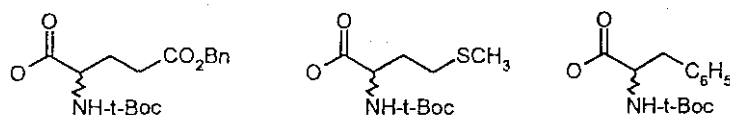
i) OR_6 , 其中 R_6 表示氢、低级 (C_1 - C_{10} 、直链或支链、取代或未取代的)烷基或环烷基, C_3 - C_{10} 取代的甲硅烷基(例如三乙基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、叔-丁基二甲基甲硅烷基或二甲基苯基甲硅烷基), C_2 - C_{10} α -烷氧基烷基, 例如四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、(2-甲氧基丙基)、乙氧基乙基、苯氧基甲基或(1-苯氧基乙基);

ii) $O-CS-NHR_6$ (硫代氨基甲酸酯), 其中 R_6 具有上述含义;

iii) $O-CO-NHR_7$, 其中 R_7 具有下列含义:



iv) $O-CO-HR_6$, 其中 R_6 具有上述含义, 特别是具有氨基酸取代模型(二个对映体)的酯, 例如



v) NR_7R_7 , 其中二个取代基 R_7 是相同或不同的, 并且表示氢、低级 (C_1 - C_4)、直链或支链或者环化的烷基, 或者二个基团 R_7 一起表示 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 是 3 至 5;

vi) $NH-COR_6$ (酰胺), 其中 R_6 具有上述含义;

vii) $S-R_6$, 其中 R_6 是氢或低级 (C_1 - C_{10})、直链或支链的、取代

或未取代的(芳)烷基,并且 R_6 具有上述含义,

viii) SO_nR_8 , 其中 n 是 0、1 或 2, 其中 R_8 是 (C_1-C_{10}) 、直链或支链的或者环化的、取代或未取代的(芳)烷基。

当 R_4 是氢时, R_5 可以是 OH、CN、 CO_2 -烷基、 $CONR_aR_b$, 其中 R_a 是氢、低级 (C_1-C_6) 的、直链或支链的、环化的、取代或未取代的烷基, R_b 是氢、低级 (C_1-C_6) 的、直链或支链的、取代或未取代的烷基, 或者 R_a+R_b 一起是 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 是 2 至 6), 或者 $-(CH_2)_nE(CH_2)_n-$ (其中 E 是 NH、N-烷基、O 或者 S, n 是 0 至 5), 芳基 (苯基或萘基), 6- π 杂环基 (例如咪唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或者被取代的这些基团), 或者咪唑啉基、噻唑啉基或噁唑啉基。

在 R_5 不是氢的情况下, R_4 同样可以是 OH。

R_4 和 R_5 一起可以是羰基 $(=O)$ 、脞 $(=N-NH-R_9, =N-NR_9R_{10})$ 或者脞 $(=N-OR_{10})$, 其中 R_9 是氢、低级 (C_1-C_6) 的、直链或支链或者环化的、取代或未取代的(芳)烷基-或者(芳)烷基羰基-, (芳)烷基羰基氧基或者磺酸基, 例如甲苯磺酰基或甲磺酰基, 和 R_{10} 是氢、低级 (C_1-C_6) 的、直链或支链或者环化的、取代或未取代的(芳)烷基-或者(芳)烷基羰基-, 磺酸基, 例如甲苯磺酰基或甲磺酰基。

R_4 和 R_5 一起可以是这类取代基



其中 Y_1 和 Y_2 是相同的或不同的, 并表示 O、S、NH 或者 $N-R_9$ (游离价在任何情况下均是氢), 或者在 Y_1 是 NH 和 Y_2 是 $N-R_9$ 的情况下, R_4 和 R_5 可以通过 $-(CH_2)_n-$ ($n = 2, 3$ 或 4) 连接,

G_1 : $-(CH_2)_x-$, 其中 x 是 1 或 2;

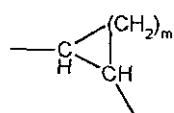
G_2 : $-(CH_2)_y-$, 其中 y 是 0 至 2;

G_3 : $-(CH_2)_z-$, 其中 z 是 0 至 3, 是羰基或硫代羰基, 前提条件是 $x+y+z$ 至少是 2, 最高是 4 或者其中 G_3 表示 $-CH(OH)-$ 或 $-C(OH)=$ 。

G_1 和 G_2 也可以一起或者单独表示:

$-C(R_{11} R_{12})-$, 其中 R_{11} 和 R_{12} 表示氢、OH、低级的、直链或支链的或环化的、取代或未取代的(芳)烷基、芳基、(芳)烷氧基或芳氧基或者一起表示烷基螺基团 (C_3-C_7 螺环)。

或者 G_1 和 G_2 一起表示



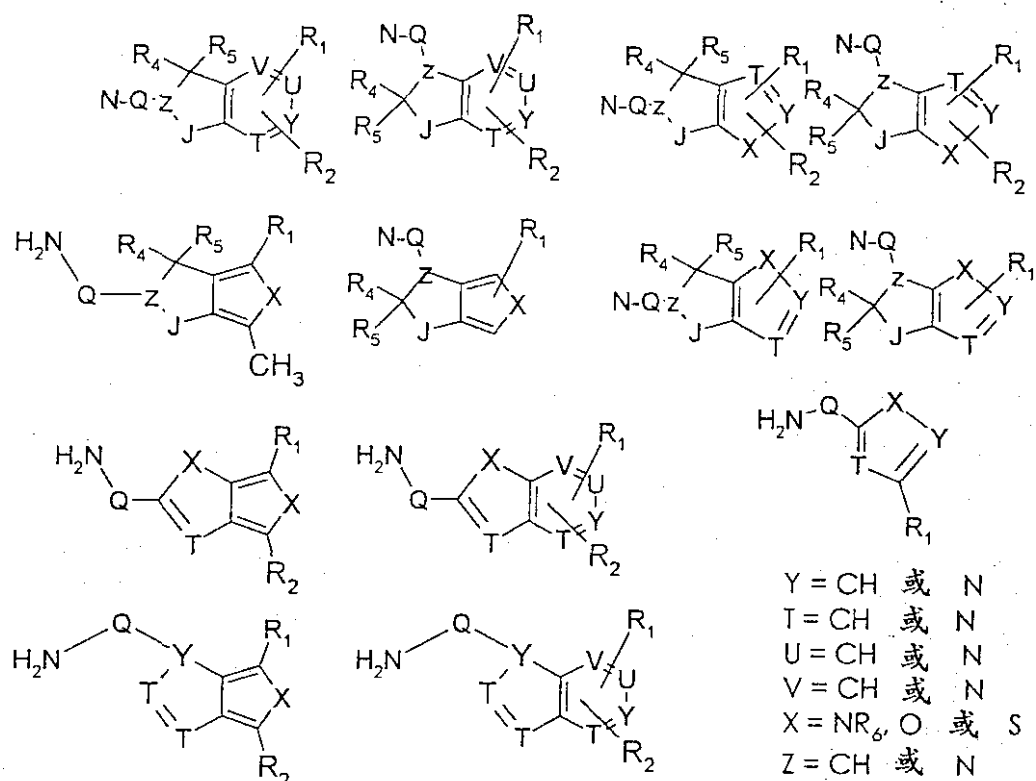
其中 m 是 1 至 7。

W 具有下列含义:

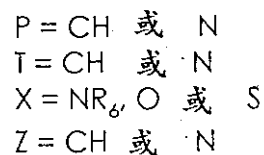
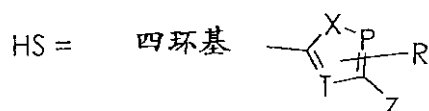
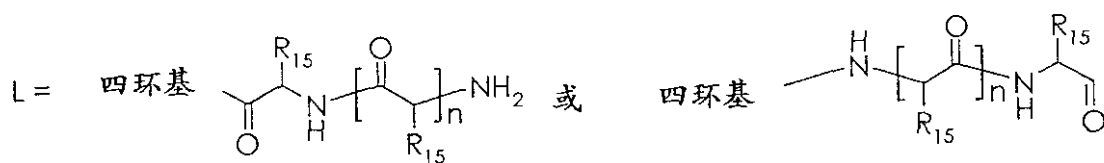
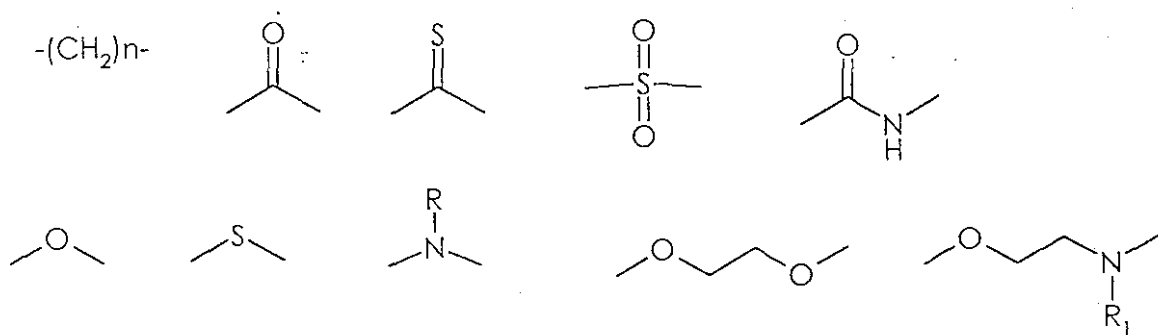
a) $CR_{13}R_{14}$, 其中 R_{13} 表示氢和 R_{14} 表示基团 $-(CH_2)_nNR_7R_7$ 或 $-CO-NR_7R_7$ 或 $-COOR_7$, 其中 n 表示 0 至 2 的数, R_7 的定义同上, 或者 R_7R_7 通过 $-(CH_2)_n$ (其中 n 是 3 至 5) 构成环, 这里取代基 R_{13} 和 R_{14} 可以交换。

b) N-苯基 (其中苯基是未取代的或被氟、溴、氯、 (C_1-C_4) 烷基、 CO_2 烷基、CN、 $CONH_2$ 或烷氧基取代) 或者 N-噻吩-2 或 3-基、N-咪唑-2 或 3-基或者 N-1, 3, 5-三嗪基, 这里三嗪基还可以被 Cl、 OR_6 或 NR_7R_7 取代, 以及 R_6 或 R_7 具有上述含义;

c) 下面列出的取代基之一:

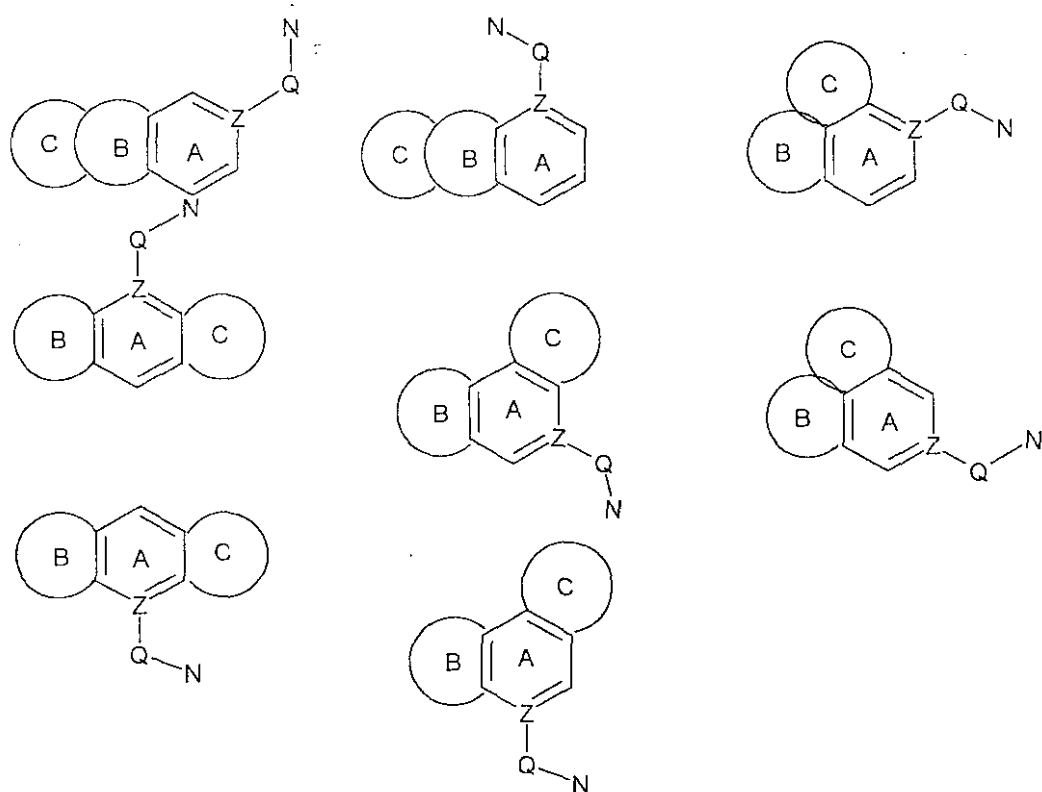


其中 J 表示无键合或者 $-(CH_2)_n-$ ($n = 0$ 至 3)、羰基、硫代羰基、O、S、 $-SO-$ 或 SO_2 , R_6 具有上述含义, 另外 Q 被定义为 $-(CH_2)_n-M^*-(CH_2)_m$, 这里 $n = 0$ 至 4 , $m = 0$ 至 4 以及 M^* 表示炔基、链烯基、双取代的苯基、双取代的噻吩基、双取代的呋喃基、双取代的吡嗪基、双取代的咪唑基、肽间隔基 L 或者杂环间隔基 HS, 其中间隔基的含义通过下面的结构式定义:



其中 R_{15} 表示 D-, L-, D, L-氨基酸或非天然氨基酸的侧链, 并且在 $n > 1$ 的情况下, R_{15} 在单独的基团中总是表示相同或不同的 D-, L-, D, L-氨基酸或非天然氨基酸的侧链, 这里应当这样理解这些基团, 即原子 N 除 Q 外在每种情况下与结构式 I 中的 G_2 和 G_3 键合。

d) W 也可以通过间隔基 Q 与三环取代基 (Tr) 键合, 其中三环取代基具有下面结构式定义的含义:



并且这些结构式可以理解为原子 N 除 Q 外在每种情况下与结构式 I 的 G_2 和 G_3 键合, Q 和 Z 具有 c) 下定义的含义。

三环取代基(Tr)表示三环 GGI 体系, 其具有至少一个杂环作为环组成部分和一个在稠合苯环的碳原子上的键合位置, 这里 Tr 任选地至少被取代一次, 其中环 A 是未取代或取代的苯环, 并且环 B 和 C 之一是取代或未取代的杂环, 另一个环是取代的 4-至 14-元, 优选 5-至 7-元环, 在该环中可以包括一个或多个杂原子。苯环是未取代的或至少进一步被取代一次的, 其中取代基可以是卤素, 例如氟和氯; 卤代- C_1-C_3 -烷基, 例如三氟甲基; C_1-C_3 -烷基, 例如甲基; C_1-C_3 -烷氧基, 例如甲氧基; 以及羟基, 这里优选卤素, 例如氟。

取代或未取代的杂环 B 或 C 例如是 4-至 14-元环, 优选 5-至 7-元环。杂环中的至少一个杂原子(1 至 3 个杂原子均是可行的)是氮、氧、硫。特别地, 环 B 和 C 是吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、呋喃、噻吩、吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺、四氢呋喃、哌嗪、吗啉和硫代吗啉, 这里优选其中具有一个或二个相同的或不同的杂原子的 5-至 7-元非芳族环。

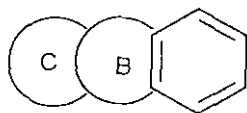
环 B 或 C 也可以是具有 1 至 3 个杂原子(例如氮、氧或硫)的非芳族杂环, 以及具有一个氮原子和另一个杂原子(其是氮、氧或硫)的

非芳族杂环。

“5-至8-元环 B 或 C”是 5-至 8-元杂环或脂环或至少被取代一次的碳环。这些 5-至 8-元碳环可以是苯环或饱和的或不饱和的环，例如苯、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚烯和环庚二烯。

如果环 B 或 C 包含至少一个杂原子（例如 1 至 3 个杂原子，例如氮、氧、硫等），也就是说，如果 B 或 C 是杂环，那么它可以或不可以是芳族的。这种芳族的杂环例如是吡啶、呋喃、噻吩。优选的非芳族杂环是上面环 B 或 C 中给出的实例。

相应地，三环取代基 Tr 可以是下列通式的稠合苯环



对此的实例是：

吡唑，

1, 2, 3, 4-四氢吡唑，

9, 10-二氢吡啶，

1, 2, 3, 4-四氢吡啶，

10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f] 氮杂萘，

5, 6, 11, 12-四氢二苯并[b, g] 吡啶，

6, 11-二氢-5H-二苯并[b, f] 氮杂萘，

5, 6, 11, 12-四氢二苯并[b, g] 氮杂萘，

6, 11-二氢-5H-二苯并[b, e,] 氮杂萘，

6, 7-二氢-5H-二苯并[c, e] 氮杂萘，

5, 6, 11, 12-四氢二苯并[b, f] 吡啶，

氧芴，

9H-咕吨，

1-0-11-二氢苯并[b, f] 氧杂萘 (oxepin)，

6, 11-二氢苯并[b, e] 氧杂萘，

6, 7-二氢-5H-二苯并[b, g]氧辛因 (oxacine),

硫芴,

9H-噻吨

10, 11-二氢二苯并[b, f]硫杂草,

6, 11-二氢二苯并[b, e]硫杂草,

6, 7-二氢-5H-二苯并[b, g]硫辛因 (thiocin),

10H-吩噻嗪,

10H-吩噻嗪,

5, 10-二氢吩噻,

10, 11-二苯并[b, f]-[1, 4]硫氮杂草,

2, 3, 5, 6, 11, 11a-六氢-1H-吡咯并[2, 1-b][3]苯并氮杂草,

1-0, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二氮杂草,

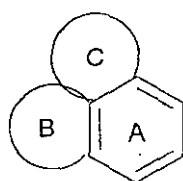
5, 11-二氢二苯并[b, e][1, 4]氧氮杂草,

5, 11-二氢二苯并[b, f][1, 4]硫氮杂草,

10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二氮杂草,

1, 2, 3, 3a, 8, 8a-六氢吡咯并[2, 3b]吡啶,

三环取代基 Tr 可以是下列通式的稠合苯环



并且例如可以表示:

1H, 3H-萘[1, 8-cd][1, 2]噻嗪,

萘[1, 8-de]-1, 3-噻嗪,

萘[1, 8-de]-1, 2-噻嗪,

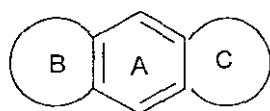
1, 2, 2a, 3, 4, 5-六氢苯并[cd]吡啶,

2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-苯并[de]喹啉,

4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉,

1, 2, 5, 6-四氢-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉,

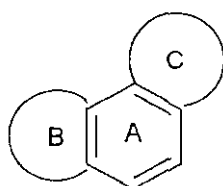
5, 6-二氢-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉,
 1H, 5H-苯并[ij]喹啉(chinolizine),
 2, 3, 6, 7-四氢-1H, 5H-苯并[ij]喹啉,
 氮杂草并[3, 2, 1-hi]吲哚,
 1, 2, 4, 5, 6, 7-六氢氮杂草并[3, 2, 1-hi]吲哚,
 1H-吡啶并[3, 2, 1-jk][1]苯并氮杂草,
 5, 6, 7, 8-四氢-1H-吡啶并[3, 2, 1-jk][1]苯并氮杂草,
 1, 2, 5, 6, 7, 8-六氢-5H-吡啶并[3, 2, 1-jk][1]苯并氮杂草,
 2, 3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉,
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-八氢萘 [1, 8-bc] 氮杂草,
 2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢-1H-吡啶并[3, 2, 1-jk][1]苯并氮杂草。
 三环取代基可以是下列通式的稠合苯环



这些化合物的实例是:

1, 2, 3, 5, 6, 7-六氢苯并[1, 2-b:4, 5b']二吡咯,
 1, 2, 3, 5, 6, 7-六氢环戊并[f]吲哚,
 1, 2, 3, 6, 7, 8-六氢环戊并[e]吲哚或
 2, 3, 4, 7, 8-六氢-1H-环戊并并[f]喹啉。

三环取代基可以是下列通式的稠合苯环

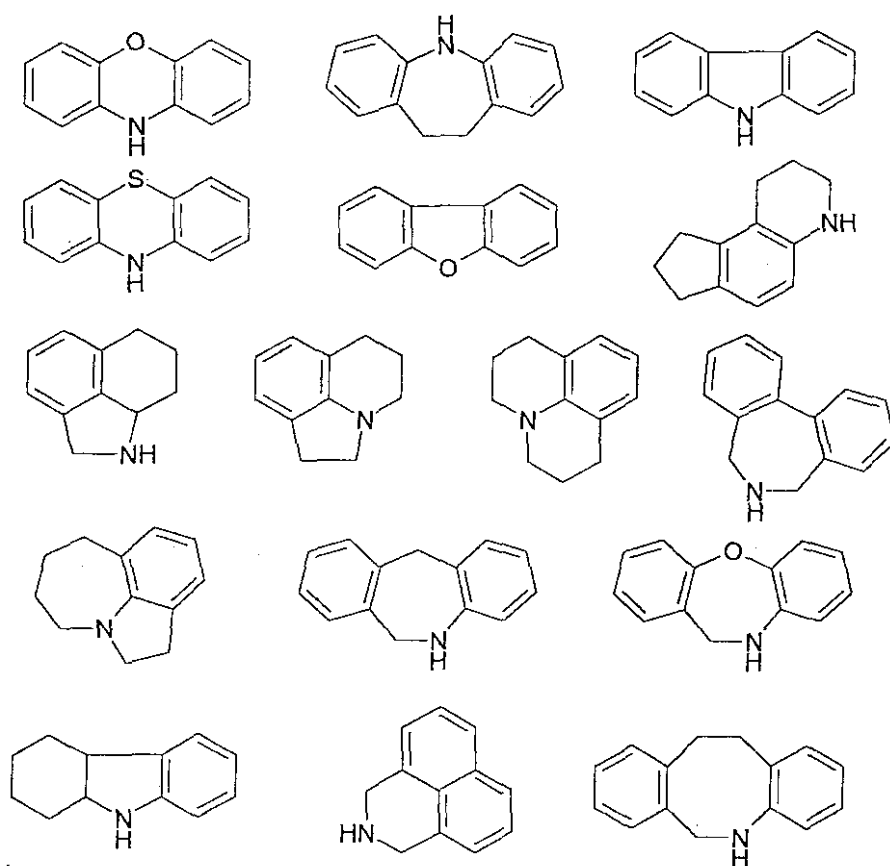


它们的实例是:

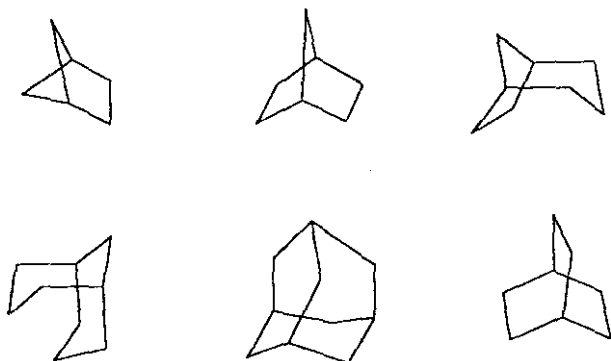
1, 2, 3, 6, 7, 8-六氢环戊并[e]吡啶或

2, 3, 4, 7, 8, 9-六氢-1H-环戊并[f]喹啉。

三环取代基 Tr 其它的实例是下列结构式表示的稠合苯环，其中与 Q 的结合部位可以占据任何氢原子的位置：



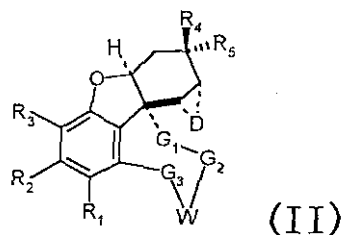
此外, Tr 可以是下列通式表示的环烃或双环烃:



此外, 每个取代基 Tr 可以被一个或多个取代基 R_1 取代, 其中取代基 R_1 的含义与式 I 中的相同。

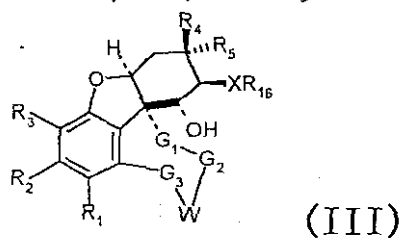
e) 此外, W 表示 $-NH-$, $-S-$, $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 。

此外, 本发明涉及通式 II 的化合物



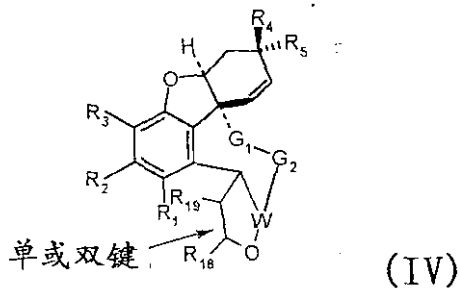
其中 D 表示 NH 、 N -烷基、 N -酰基、氧或硫, 并且其中取代基 R_1 至 R_5 、 G_1 至 G_3 和 W 具有通式 I 中定义的含义。

此外, 本发明涉及通式 III 的化合物



这里, $X-R_{16}$ 是取代基, 其中 X 是氧或硫, R_{16} 是氢或低级 (C_1-C_{10}) 的、直链或支链或环化的、取代或未取代的(芳)烷基; 取代基 R_1 至 R_5 、 G_1 至 G_3 和 W 具有上面通式 I 中定义的含义。

本发明还涉及通式 IV 的化合物



其中, W 表示 CH 或 N, R_{18} 和 R_{19} 表示氢、烷基、芳基或芳烷基, 并且其中携带取代基 R_{18} 和 R_{19} 的 C 原子经单键或双键相互连接, 取代基 R_1 至 R_5 以及 G_1 和 G_2 具有通式 I 中表述的含义。

优选的是通式 IV 化合物中取代基 W 是氮和/或取代基 G_1 是 $-(CH_2)_x-$, 其中 x 是 1 或 2 和 G_2 表示 $-(CH_2)_y-$, 其中 y 是 0 至 2, 前提条件是 $x + y$ 至少是 2, 最大是 4。

从外消旋降雪花胺分离旋光异构体:

此外, 本发明包括手性分离 (6R)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂萘-6-醇(降雪花胺) (4) 的方法

(+) 和 (-) 异构体的分离通过分级结晶以下列方式进行:

*将旋光异构体混合物于

*3 至 50 倍量的溶剂中, 例如水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丙酮或溶剂的混合物, 优选甲醇中的溶液或悬浮液

*与等摩尔量或过量的手性酸(未取代的、单次或多次取代的(+)) 或 (-) 酒石酸、柠檬酸、乳酸, 优选(+)-0, 0-二-对-甲苯酰基酒石酸, 其溶解在上述溶剂之一中) 混合

*将该溶液用由天然(-)雪花胺衍生物和手性有机酸, 例如(+)-0, 0-二-对-甲苯酰基酒石酸, 制备的晶体接种,

*并在-40 至 +20 度, 优选 0 度下放置 2-24 小时或更长,

*过滤形成的晶体, 并干燥,

*然后, 与过量的 NH_4OH 混合, 并用有机溶剂例如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二乙醚、叔丁基甲基醚、二丁基醚、石油醚、二

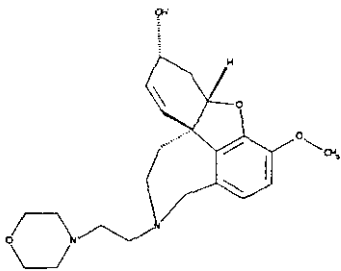
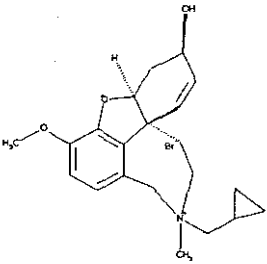
甲苯、苯、甲苯或类似溶剂萃取，通过蒸馏溶剂分离出相应的(-)降雪花胺。

在该方法中，蒸发浓缩母液，吸收到过量的 NH_4OH 中，使用有机溶剂萃取（同上所述）并蒸发降雪花胺的其它馏分，由此以上述相同的方式，通过手性有机酸例如(-)-0,0-二-对甲苯酰基酒石酸制备(+)降雪花胺。

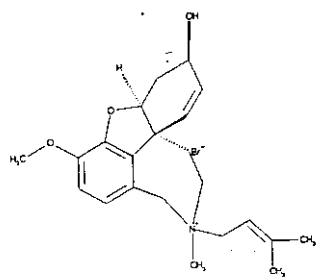
根据本发明获得的产物可以通过适合的方法，例如升华、分级结晶或色谱法，进行纯化。

在本发明的化合物中，特别地考虑下面提及的化合物：

在下面的一览表中，“AChE”表示乙酰胆碱酯酶，“BchE”表示丁酰胆碱酯酶，“hr”表示人重组体，“mE”表示采用抑制剂的酶的预培养，以及“ IC_{50} ”表示发生 50%抑制时的浓度。

物质代码	结构	IC_{50} (AChE, mE, hr)	IC_{50} (BChE, mE, hr)	实验室代码	专利实施 例序号
SPH-1118		100	200	Ro 22	77
SPH-1146		1, 2	3, 6	TK 66/1	136

SPH-1149



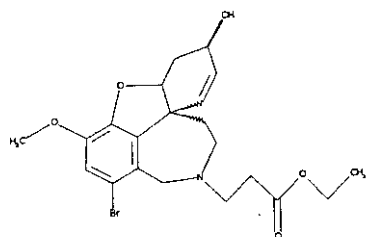
0, 2

0, 21

HM 104

137

SPH-1162

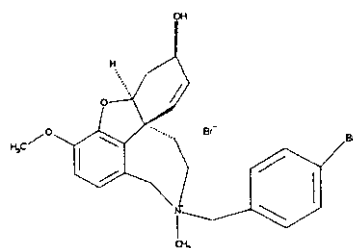


200

Cl 2-1, CB 19

138

SPH-1184



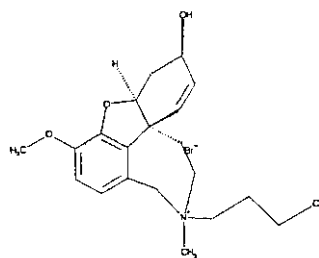
0, 2

0, 6

LCz 225/1

139

SPH-1191



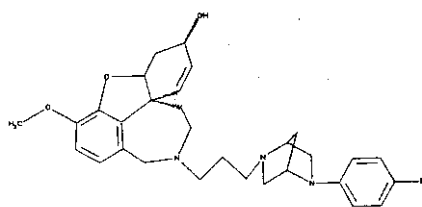
0, 35

4, 4

LCz 205

140

SPH-1196



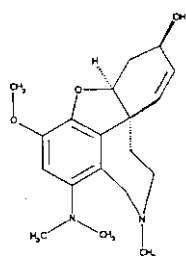
5, 2

5

TK 36-2

30

SPH-1163



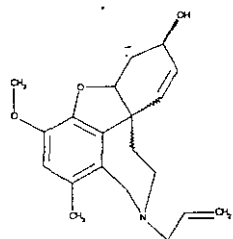
200

0, 47

MH 7-1-1

35

SPH-1199



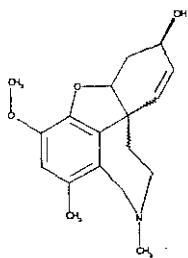
200

2, 3

MH 25-1

102

SPH-1200



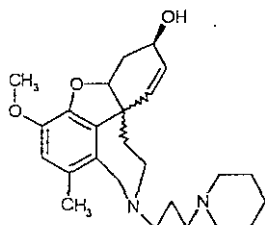
200

17

MH 30-1

88

SPH-1201



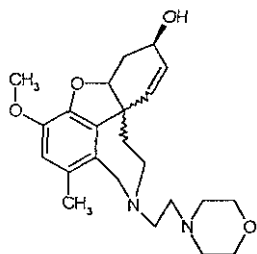
46

0, 6

MH-29-1

105

SPH-1202



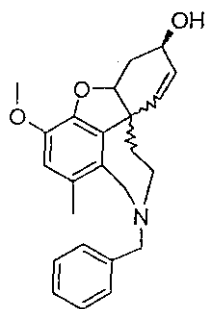
200

5, 2

MH-28-1

104

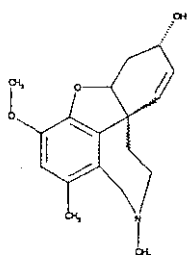
SPH-1203



MH-26-1

103

SPH-1204

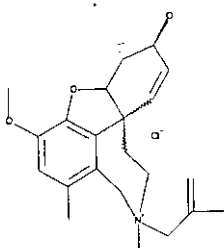
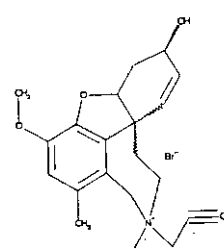
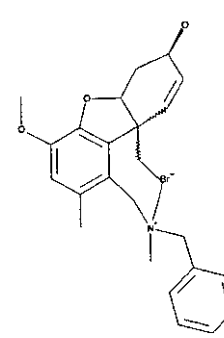
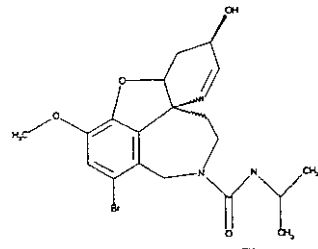
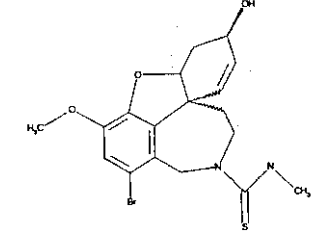
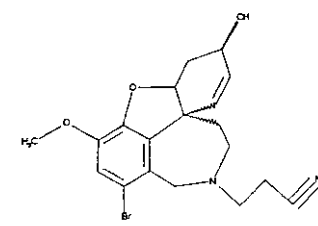


200

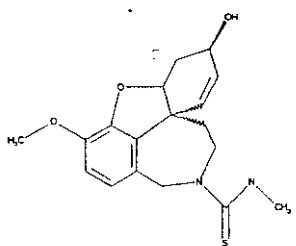
200

MH 31-2

89

SPH-1205		70	2, 4	MH 33	90
SPH-1206		78	2, 5	MH 38-1	91
SPH-1207		47	0, 7	MH 39-1	92
SPH-1208		200	25	CB 2	141
SPH-1209		31	20	CB 5	142
SPH-1210		200	43	CB 4	143

SPH-1211



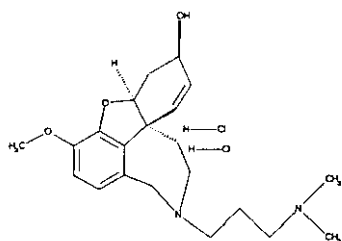
23

30

CB 13, CB 29

27

SPH-1213



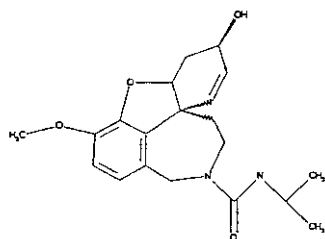
6

10

TK 96/3

71

SPH-1214



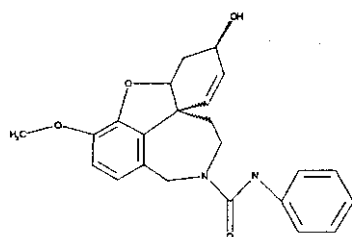
4, 2

200

CB 34, CB 34-2

19

SPH-1215



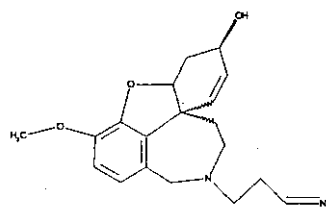
70

200

CB 33

23

SPH-1216



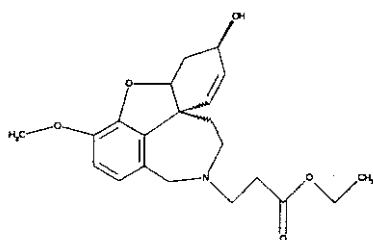
90

200

CB 35

44

SPH-1217



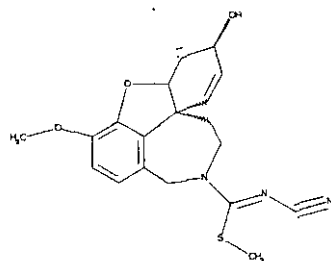
9, 5

17

CB 28

40

SPH-1218



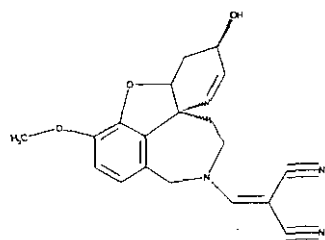
25

0, 54

CB 30

8

SPH-1219



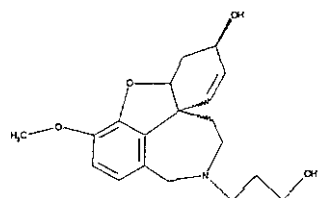
28, 5

200

CB 36

31

SPH-1220



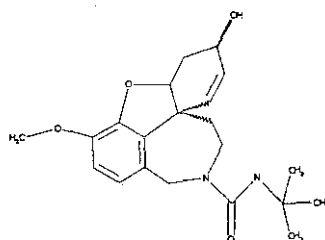
7, 2

21

CB 41

45

SPH-1221



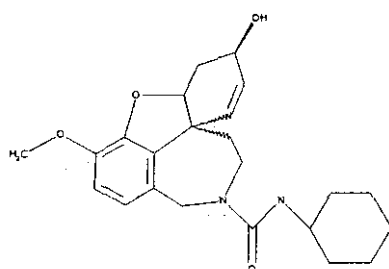
4, 8

200

CB 45

20

SPH-1222



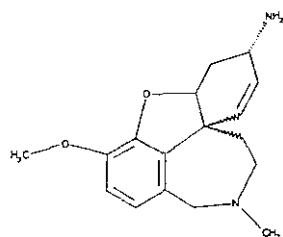
6, 7

200

CB 46

22

SPH-1227



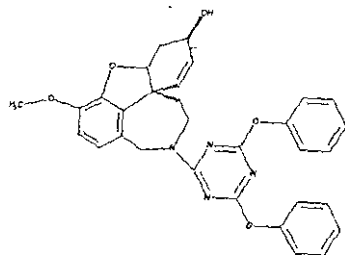
40

6

HM 38

144

SPH-1228



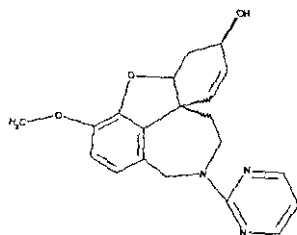
200

200

CB 43

15

SPH-1229



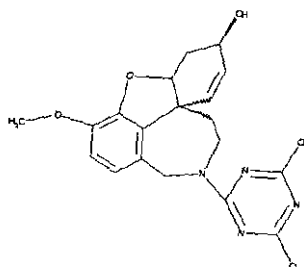
38

30

CB 52

9

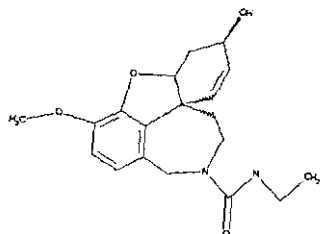
SPH-1230



CB 53

13

SPH-1231



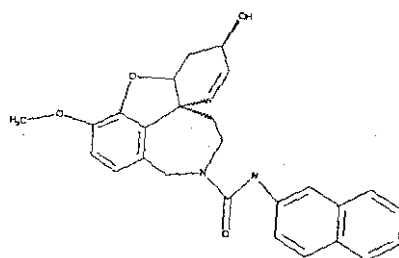
33

200

CB 49

21

SPH-1232



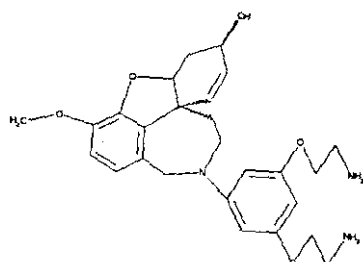
36

200

CB 50

26

SPH-1233

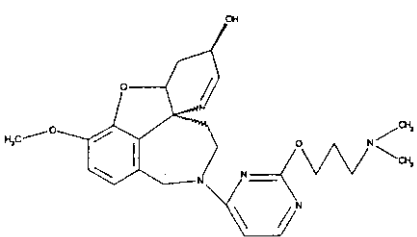
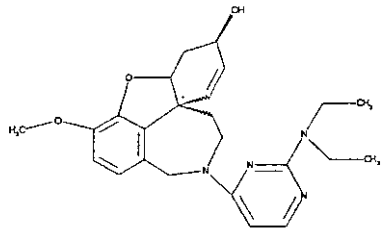
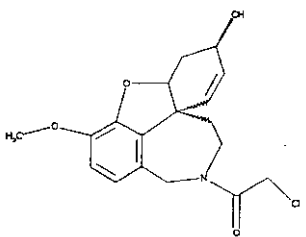
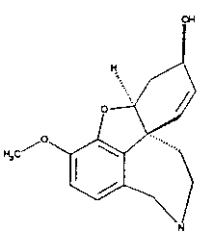
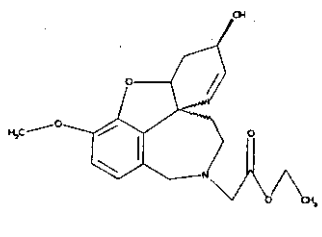
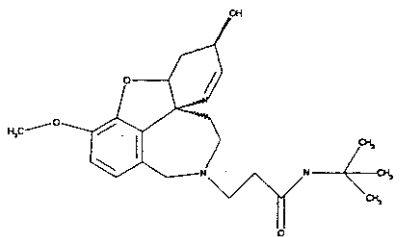


200

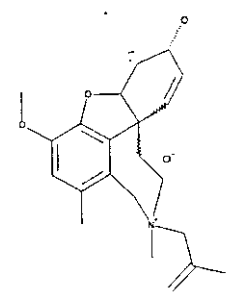
200

CB 51

16

SPH-1244		7, 6	36	CB 57	12
SPH-1245		25	200	CB 59	11
SPH-1246		17, 5	20	MR 16	18
SPH-1247		2, 4	4	MR 17	48-Stufe1
SPH-1248		40	90	MR 7	34
SPH-1249		45	26	MR 13	43

SPH-1250



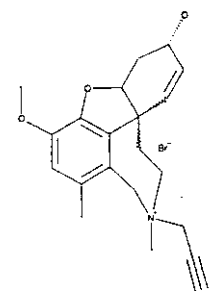
200

95

MH-66

94

SPH-1251



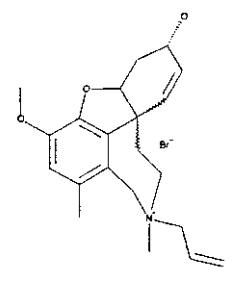
59

45

MH-71

95

SPH-1252



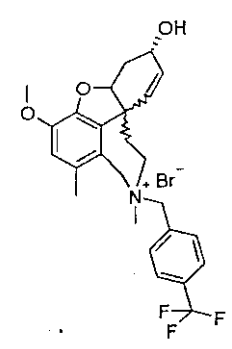
200

52

MH-72

96

SPH-1253



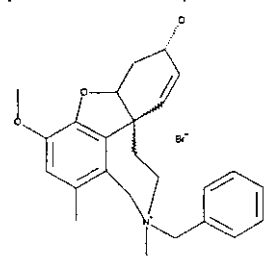
60

5, 4

MH-75

97

SPH-1254



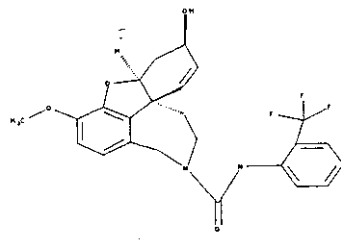
200

3

MH-76

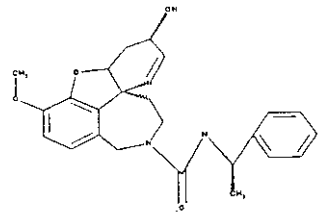
98

SPH-1266



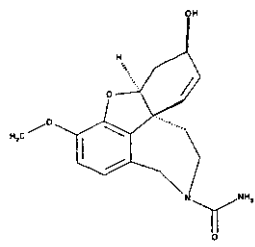
30 200 CB 75 59

SPH-1267



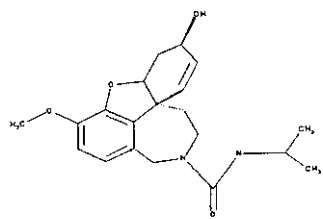
30 200 CB 73 25

SPH-1268



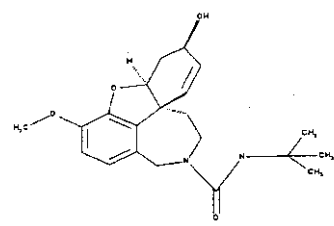
44 200 CB 78 55

SPH-1269



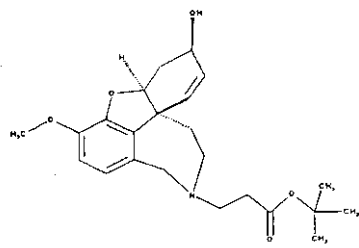
2,6 10 CB 85 57

SPH-1270

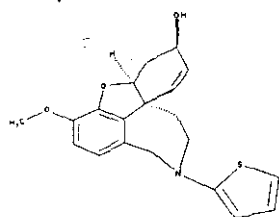


2,5 7 CB 86 58

SPH-1271



15 4 CB 87 69



4

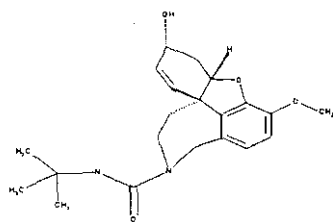
0,54

CB 100, BK

11

49

SPH-1283



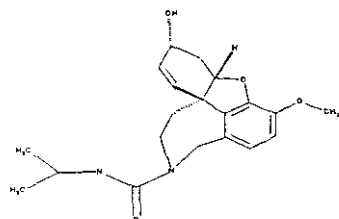
93

100

DD 9

76

SPH-1284



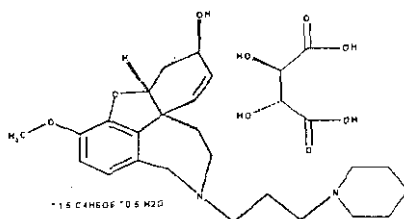
8

90

DD 10

75

SPH-1286



0,3

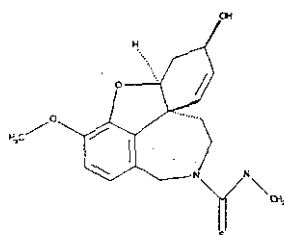
1,5

BK-32-1-3,

AH 8

72

SPH-1287



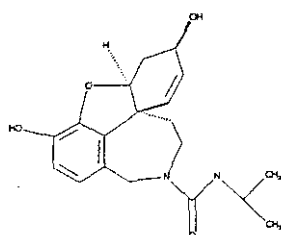
18,5

63

HM 109

56

SPH-1288



6,3

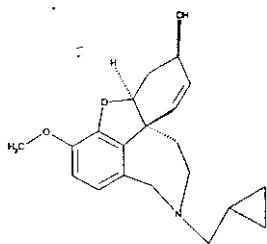
60

HM 112,

DD 13

146

SPH-1289



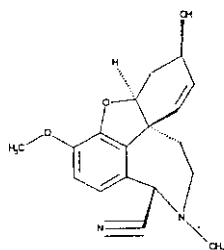
0,7

1,2

HM 117

61

SPH-1290



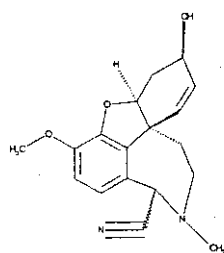
1,2

100

MH 123-3,
AH 11

110

SPH-1291



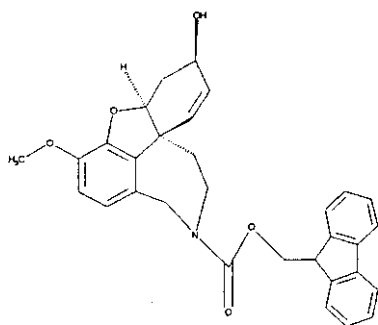
0,8

200

MH 123-3,
TT 33

110b

SPH-1292



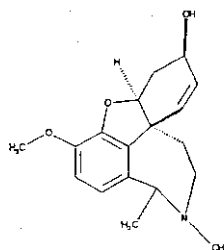
40

100

CB 112

53

SPH-1293



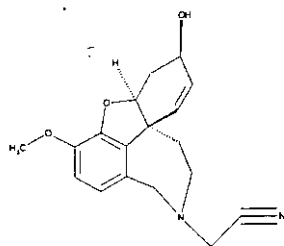
4,2

25

MH 122-3,
Pi-4

114

SPH-1295



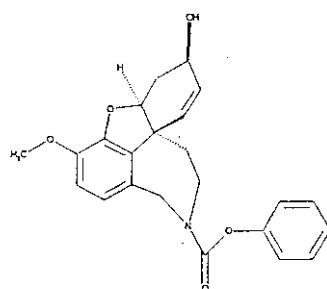
15

32

BM 1

63

SPH-1296



46

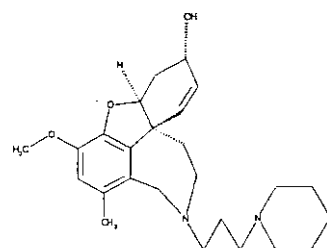
200

CB 147, DD

16

51

SPH-1298



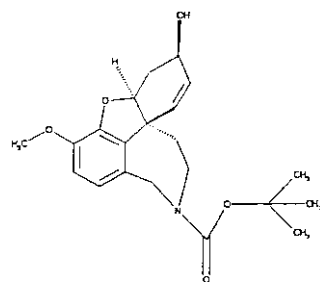
200

70

MH-117

106

SPH-1302



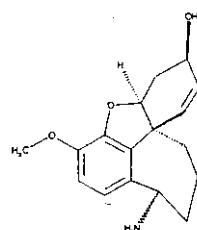
23

200

HM 203

147

SPH-1309

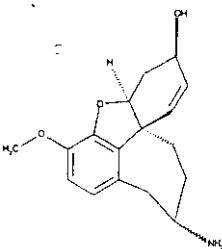
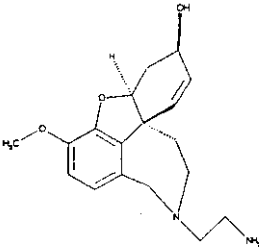
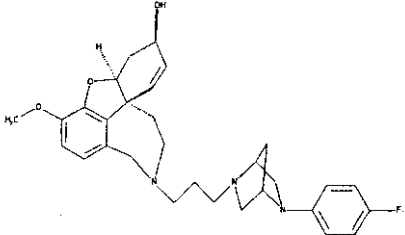
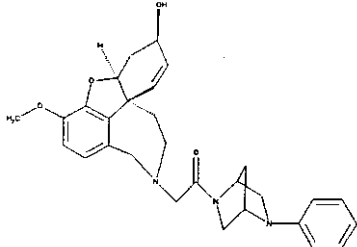
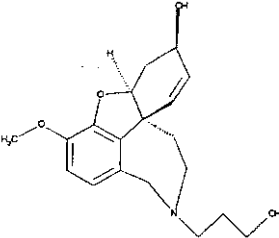


200

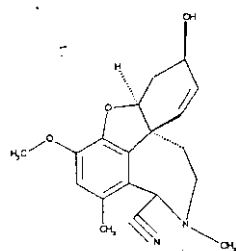
200

MT 176

128d

SPH-1310		5,3	200	MT 141	83
SPH-1311		1,3	2,1	BM 4	65
SPH-1312		3	2,4	DD 24	73
SPH-1314		8,4	2,4	DD 18	64
SPH-1315		2,8	5		70

SPH-1317



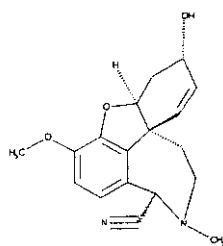
80

200

PI 12

111

SPH-1318



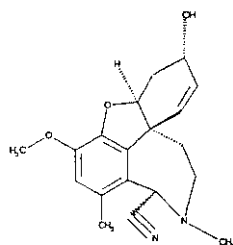
200

200

PI 14

112

SPH-1319



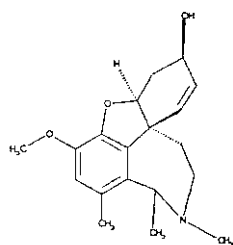
200

200

PI 19

113

SPH-1320



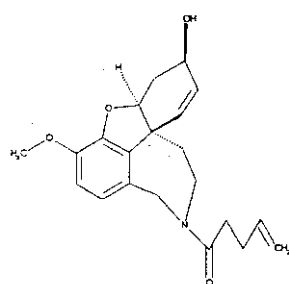
83

30

PI 21

116

SPH-1326



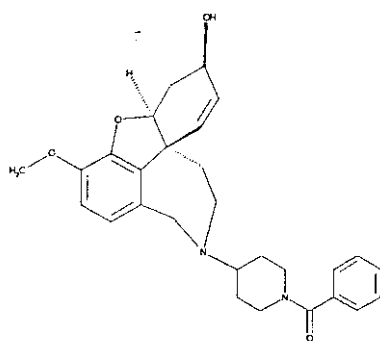
8,4

2,6

CB 171

54

SPH-1327



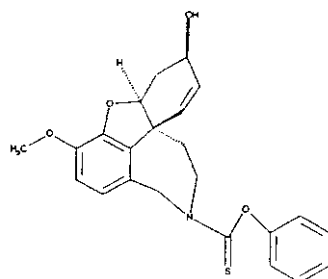
24

3

WO 2

50

SPH-1328



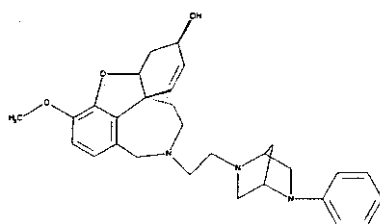
7,2

200

CB 161

52

SPH-1329



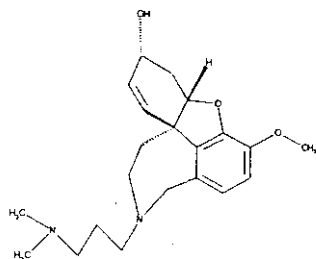
2,9

0,85

DD 26

67

SPH-1330



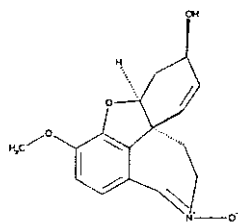
64

67

RMA 15

78

SPH-1331



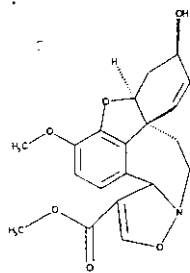
50

200

MH 142

119

SPH-1332



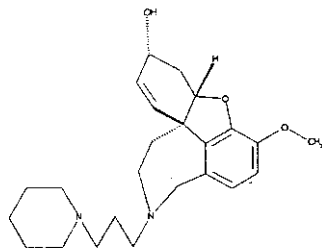
200

200

MH 145

120

SPH-1333



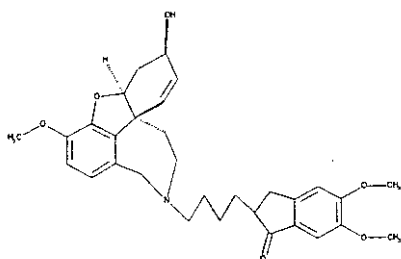
9

23

RMA 14,
DD 7

79

SPH-1335



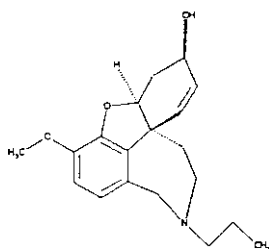
0,02

0,8

CB 177, BK
6

6-Stufe 3

SPH-1339



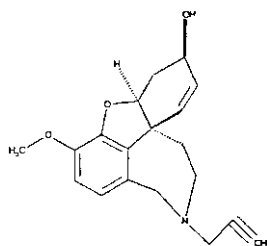
0,3

1,5

HM 264-1

149

SPH-1340

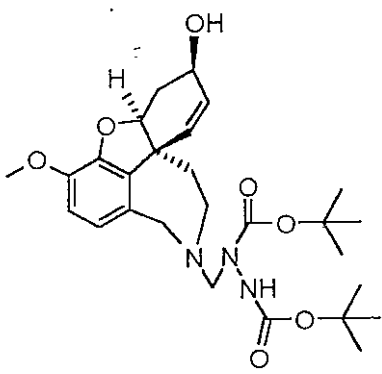
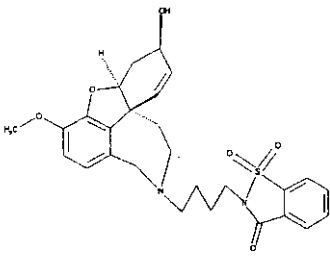
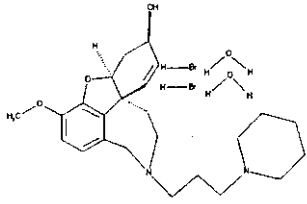
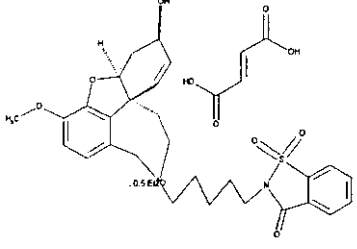
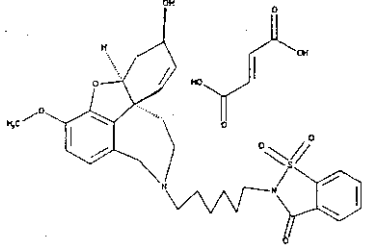


32

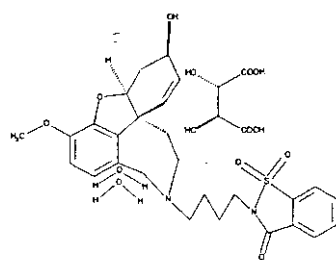
30

HM 265-1

150

SPH-1363		3,6	20	MF-17, CK-24-2	180
SPH-1369		0,022	1,5	MT 273	3
SPH-1371		0,36		BK-32-2, BK-32-1-3	170
SPH-1372		0,022		UJ-1682-2	4
SPH-1373		0,043		UJ-1685	5

SPH-1374

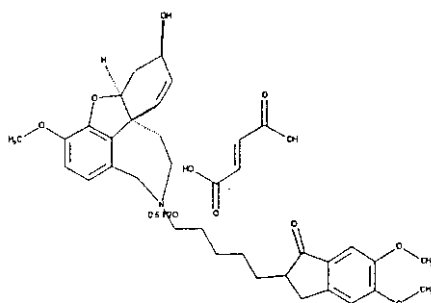


0,027

UJ-1686

3

SPH-1375

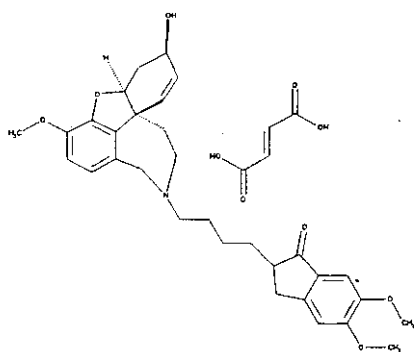


0,023

UJ-1683

7

SPH-1376

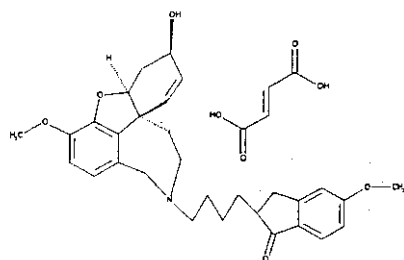


0,02

UJ-1684

6

SPH-1377

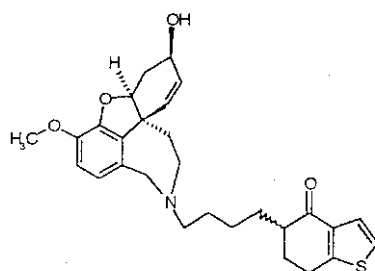


0,024

BK-34-2

155

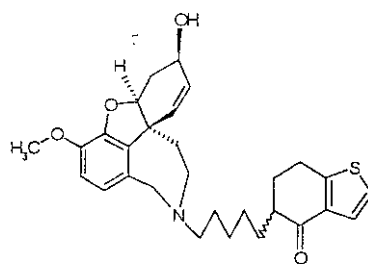
SPH-1490



MB-8

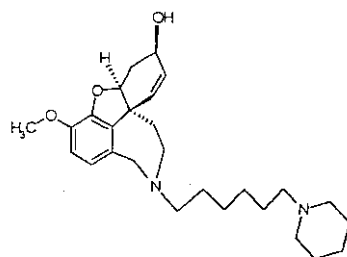
171

SPH-1491



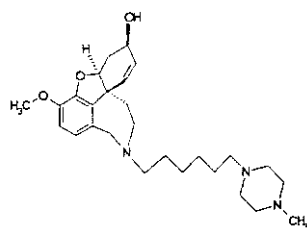
MB-1 172

SPH-1492



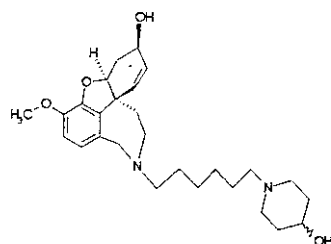
MB-7 173

SPH-1493



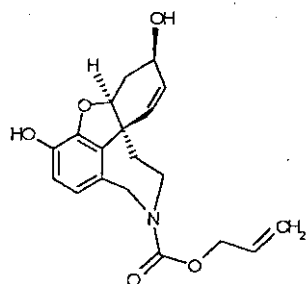
MB-10 174

SPH-1494



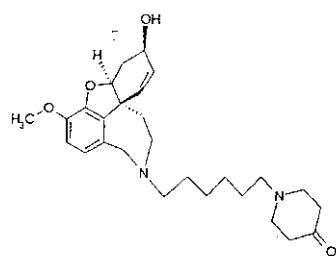
MB-15 175

SPH-1515



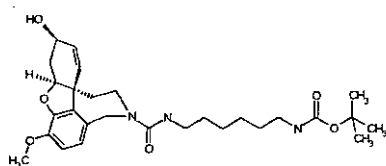
ML-7 157

SPH-1521



176

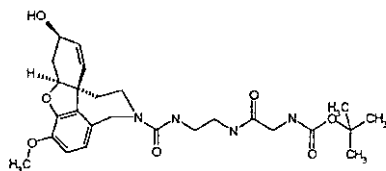
SPH-1522



CK-52-6

158

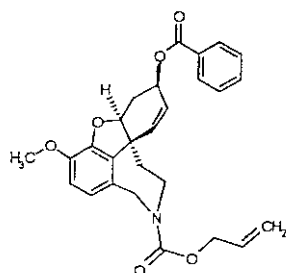
SPH-1523



CK-58-2

159

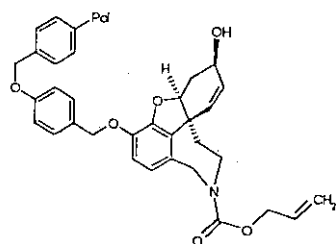
SPH-1524



CK-65-1

160

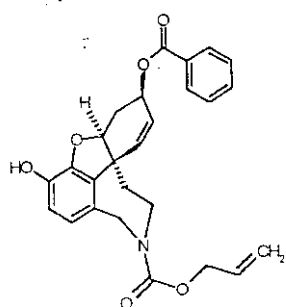
SPH-1525



CK-63

161

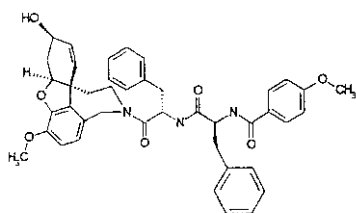
SPH-1526



CK-63

162

SPH-1528

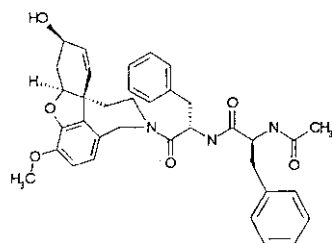


CK-49-1-IP

163

P-3-1

SPH-1529

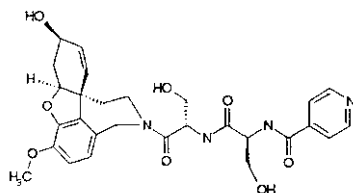


CK-59-AcP

164

P-3-1

SPH-1530

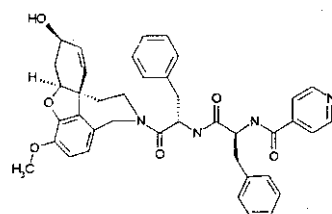


CK-59-ISS-

165

4-1

SPH-1531

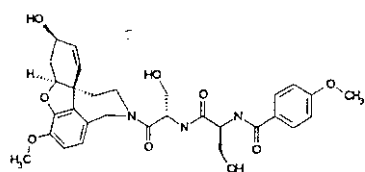


CK-59-IPP

166

-2-1

SPH-1532

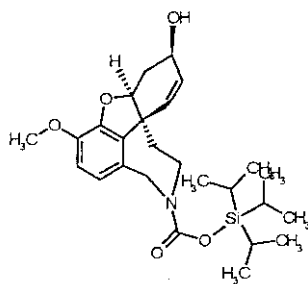


CK-59-MS

167

S-5-1

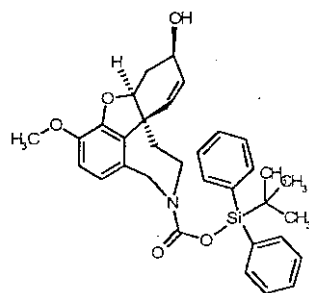
SPH-1534



CK-9-2

182

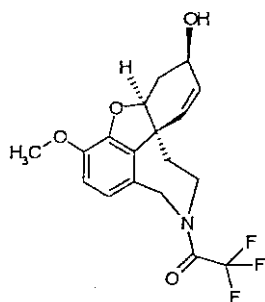
SPH-1535



CK-10

183

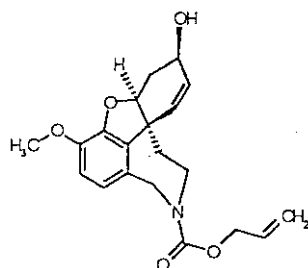
SPH-1536



CK-32

184

SPH-1537



CK-17

185

42

SPH 号码

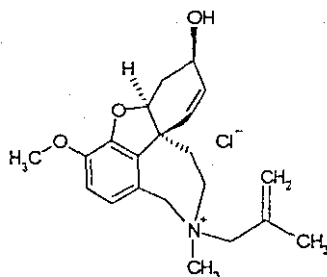
结构

IC50

IC50

AChE μM BchE μM

SPH-1193 H-1193



1, 5

0, 8

在本发明的范围中，尤其特别地应该考虑化合物 (6R)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4a[H] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂萘-6-醇 (降雪花胺)，特别是外消旋降雪花胺、(-) 降雪花胺和 (+) 降雪花胺。外消旋降雪花胺及其 (+)- 和 (-)-异构体本身或与其它活性组分组合作为活性成分用于治疗上述 a) 至 m) 下提及的疾病的药物组合物

中。

本发明的化合物可以通过正确地采用 WO 96/12692 和 WO 97/40049 中描述的制备雪花胺和雪花胺衍生物的方法和工艺形式来合成。

除上述合成方法外，本发明的一些化合物还可以采用组合的（或类似的）合成技术来制备。在这种合成方法中，将感兴趣的基本骨架（或核心分子）固定在固体相（例如玻璃珠、聚合物珠或其它惰性载体）上，该固体相易于从改进的基本骨架中分离出剩余的反应组分。在每种情况下所使用的固体相取决于承载能力、所使用的反应剂和反应溶剂。特别地，应该考虑聚合物珠，例如 Merrielfield 树脂、Wang 树脂或 TentaGel (Rapp) 树脂。

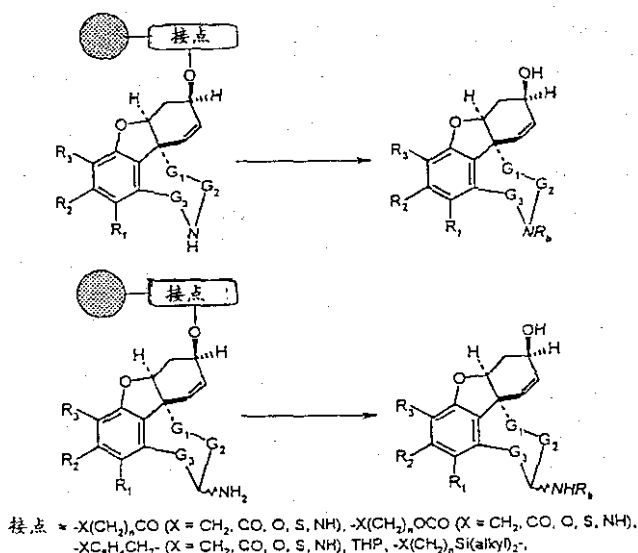
基本骨架的固定可以通过在适合的反应条件下在合成的最后步骤中重新获得的官能团来实现。所述最后步骤是由固体相中分离所需的产物。将基本分子偶合到固体相的连接单元的选择取决于反应剂和获得最大产率和/或纯度所需的反应条件的组合和/或结果。此外，采用不同的接点（Linker），可以在不同的条件下从相同的固体相中分离出产物。该工艺允许快速合成包括自动合成本发明的化合物。

关于化合和/或类似合成，参见下面的参考文献，这些文献中描述了常规方法：

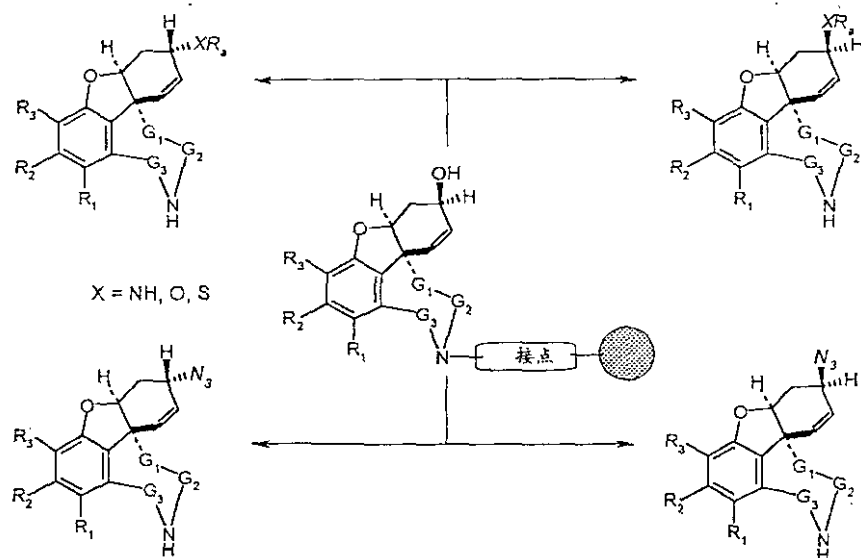
- 1) Abelson, J. N., 《组合化学》(Combinatorial Chemistry), 学术出版社 (Academic Press), San Diego (1996).
- 2) Epton, R., 《固体相合成的创新和展望》(Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis and Combinatorial Libraries), Mayflower Scientific Limited, Birmingham (1996).
- 3) Wilson, S. R. and Czarnik, A. W., 《组合化学》(Combinatorial Chemistry). 《合成和应用》(Synthesis and Applications). John Wiley & Sons, Inc., New York (1997).
- 4) Gordon, E. M. and Kerwin, J. F. J., 《药物发现中的合成化学和分子多样性》(Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery). John Wiley and Sons, Inc., New York (1998).

- 5) Thompson, L. A., Ellman, J. A. Chem. Rev. 96, 555 (1996).
- 6) 《组合化学中的特定问题》(Special Issue on Combinatorial Chemistry), 参看 Acc. Chem. Res., 29, 111 (1996).
- 7) Fruchtel, J. S.; Jung, G. 《应用化学》(Angew. Chem.) Int. Ed. Engl. 35, 17 (1996).
- 8) Cheng, S.; Comer, D. D.; Williams, J. P.; Myers, P. L.; Boger, D. L. 《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.), 118, 2567 (1996).
- 9) 有关这种快速发展的领域的其它信息参见: <http://www.5z.com> 分子多样性中参比的动态数据 (A Dynamic Database of References in Molecular Diversity).
- 10) Bayer, E.; Angew Chem. Int. Ed., 30, 113-129 (1991).
- 11) Mayer, J. P.; Zhang, J.; Bjergarde, K.; Lentz, D. M.; Gaudino, J. J.; Tetrahedron Letters, 37, 8081 (1996).
- 12) Bayer, E.; Angew. Chem. Int. Ed., 30, 113-129 (1991).
- 13) DE 19745628 A1.

在降雪花胺结构 ($G_1 = G_2 = G_3 =$ 亚甲基; $W = \text{NH}$) 或 "高雪花胺" ($G_1 = G_2 = G_3 =$ 亚甲基; $W = \text{CH-NH}_2$) 的实例中, 分子和固体相间可以经碳中心 (C-连接)、氮中心 (N-连接) 或者氧中心 (O-连接) 来键合。键合点取决于所需结构改进的类型。在下面提及的举例性的反应示意图中, 描述通过接点 键合在不同固体相上的基本骨架的各种不同的变化。

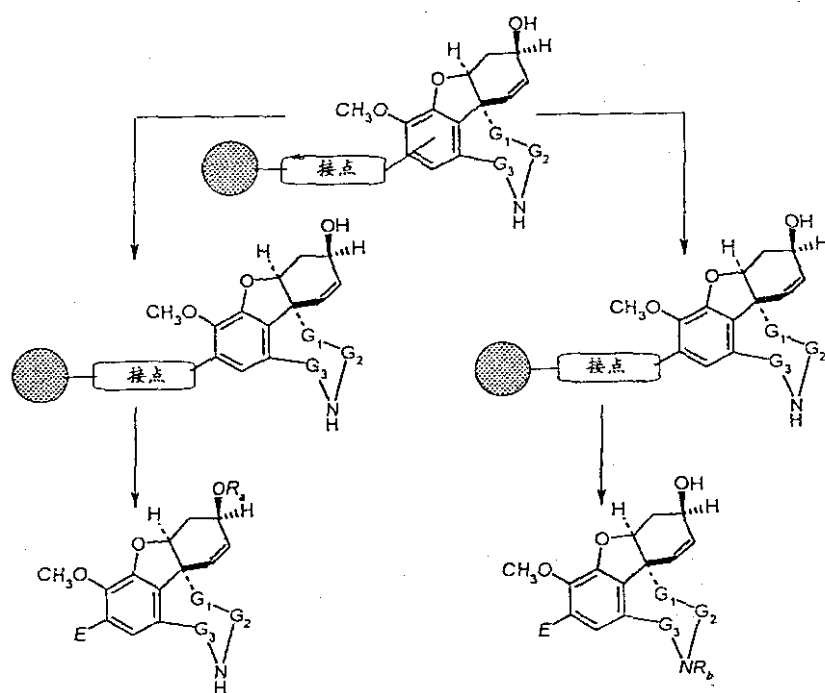


降雪花胺类和“高雪花胺”类的骨架的 O-接点的变化



接点 = $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NH}, \text{SO}_{0-2}$), $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{CS}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NH}, \text{SO}_{0-2}$),
 $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{JCO}$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NH}, \text{SO}_{0-2}$; $\text{J} = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$), $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}$).

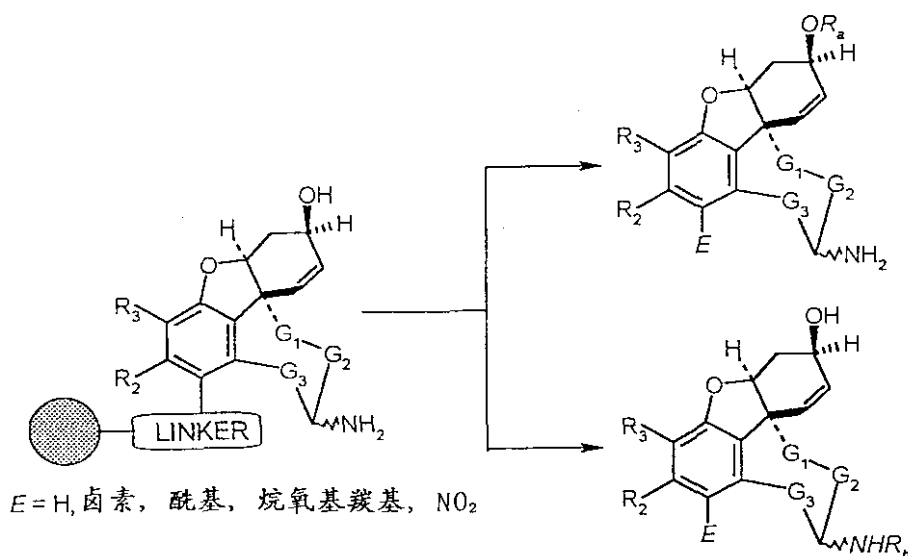
降雪花胺类分子骨架的 N-接点的变化



$E = \text{H}, \text{卤素}, \text{酰基}, \text{烷氧基羰基}, \text{NO}_2$

接点 = $-(\text{CH}_2)_n\text{Si}(\text{烷基})_2-$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Si}(\text{烷基})_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{Sn}(\text{烷基})_2-$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Sn}(\text{烷基})_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$

降雪花胺类骨架的 C-接点的变化



接点 = $-(\text{CH}_2)_n\text{Si}(\text{烷基})_2-$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Si}(\text{烷基})_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{Sn}(\text{烷基})_2-$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Sn}(\text{烷基})_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$

“富雪花胺骨架”的 C-接点的变化

本发明的化合物及其药物上可接受的酸性加成盐可以作为药物组合物中的活性成分例如与脱下垂组元 (apoptotischer Komponente) 一起用于治疗疾病。

人类神经系统的神经变性疾病包括这些综合症, 即现在对其无治疗方法或仅提供理由不充分的治疗方法。这类慢性神经病学的疾病首先应如下理解:

- 原发性变性痴呆 (主要是阿耳茨海默氏疾病),
- 大脑性和脊柱麻痹 (肌萎缩性侧索硬化, 多发性硬化),
- 中枢性诱导运动障碍 (帕金森疾病和亨廷顿氏疾病) 以及
- 癫痫类疾病。

然而, 神经变性同样在神经性急性病的直接后果中起作用, 其中主要提及如下的:

- 局部缺血性中风 (破坏供应大脑的动脉),
- 出血性中风 (大脑内出血),
- 颅骨-大脑创伤, 以及
- 心衰竭或呼吸停止后的脑损伤 (缺氧/缺氧症)。

本发明的化合物及其药物学上可接受的酸性加成盐可以作为药物中的活性成份用于治疗神经变性的过程，其目的不是主要改善急性症状，而是延缓和减轻与此有关的过程。

在 II 型糖尿病中，淀粉样片段在产生胰岛素的胰岛细胞的细胞变性中的作用越来越显著。这种细胞变性可以通过非控制的钙流入而加重。

1, 2, 3

本发明的化合物及其药物学上可接受的酸性加成盐可以作为药物中的活性成份，例如，用于治疗胰岛细胞的变性疾病（II 型糖尿病）。

本发明的化合物可以作为药物中的活性成份，其用途如下

- a) 治疗阿耳茨海默氏疾病，
- b) 治疗帕金森疾病，
- c) 治疗亨廷顿氏疾病（亨廷顿氏舞蹈病），
- d) 治疗多发性硬化症，
- e) 治疗肌萎缩性侧索硬化，
- f) 治疗癫痫，
- g) 治疗中风后遗症
- h) 治疗颅脑外伤后遗症

i) 治疗和预防脑中扩散氧和营养物的缺乏的后遗症，例如在缺氧、缺氧症、窒息、心搏停止和中毒之后以及在婴儿难产时的并发症或在麻醉情况观察到的。

j) 特别地也可以预防性地治疗神经元中的脱下垂变性，特别是被脑肿瘤的局部放射疗法或者化学疗法损害的。

k) 治疗细菌性脑膜炎，

l) 治疗与脱下垂组元有关的疾病，特别地是淀粉样相关的细胞变性的后果，

m) 治疗糖尿病，特别地如果该疾病伴随着胰岛细胞淀粉样变性。

本发明的化合物或其药物学上可接受的酸性加成盐，例如，氢溴化物、氢氯化物、硫酸二甲酯、甲碘化物、酒石酸盐、富马酸盐、草酸盐等（参见下表）可以口服、直肠给药，或者通过皮下、肌内、静脉或鞘内注射

给药，或者扩散或大脑室内给药，例如使用植入容器。

英语	酸	盐
Sulfamic	氨基磺酸	— 氨基磺酸盐
1,2-ethanedisulfonic	1,2-乙烷二磺酸	1,2-乙烷二磺酸盐
2-ethylsuccinic	2-乙基丁二酸	2-乙基丁二酸盐
2-hydroxyethanesul-fonic c = isethionic	2-羟基乙烷磺酸	2-羟基乙烷磺酸盐
3-hydroxynaphthoic	3-羟基萘甲酸	3-羟基萘甲酸盐
acetic	乙酸	乙酸酯
benzoic	苯甲酸	苯甲酸盐
benzenesulfonic	苯磺酸	苯磺酸盐
calcium dihydrogenedetetic	钙二氢乙二胺四乙酸	乙二胺四乙酸钙
camphorsulfonic	樟脑磺酸	樟脑磺酸盐
carbonic	碳酸	碳酸盐
citric	柠檬酸	柠檬酸盐
dodecylsulfonic	十二烷基磺酸	十二烷基磺酸盐
ethanesulfonic	乙烷磺酸	乙烷磺酸盐
edetetic	乙二胺四乙酸	乙二胺四乙酸盐
fumaric	富马酸	富马酸酯
glubionic	glubionic acid	glubionate
glucoheptonic	葡庚糖酸	葡庚糖酸盐
gluconic	葡糖酸	葡糖酸酯

glutamic	谷氨酸	谷氨酸盐
hexylresorcinic	己基二羟基苯甲酸	己基二羟基苯甲酸盐
HBr	氢溴酸	氢溴化物
HCl	氢氯酸	氢氯化物
bicarbonic	碳酸	碳酸氢盐
bitartaric	酒石酸	酒石酸氢盐
hydriodic	氢碘酸	氢碘化物
lactic	乳酸	乳酸酯
lactobionic	乳糖酸	乳糖酸酯
laevulinic	乙酰丙酸	乙酰丙酸酯
estolic (laurylsulfuric)	十二烷基硫酸	十二烷基硫酸盐
LIPIC-(ALPHA) ACID	硫辛酸	硫辛酸盐
malic	苹果酸	苹果酸盐
maleic	马来酸	马来酸盐
malonic	丙二酸	丙二酸盐
methanesulfonic	甲磺酸	甲磺酸盐
naphthalenesulfonic	萘磺酸	萘磺酸盐
nitric	硝酸	硝酸盐
pantothenic	泛酸	泛酸盐
phosphoric	磷酸	磷酸盐
polygalacturonic	聚半乳糖醛酸	聚半乳糖醛酸盐
propionic	丙酸	丙酸盐
salicylic	水杨酸	水杨酸盐
succinic	琥珀酸	琥珀酸盐
sulfuric	硫酸	硫酸盐
tartaric	酒石酸	酒石酸盐

在服用这些活性成分时，一般剂量取决于所用化合物的特性，在静脉给药时，根据患者的身体状况和其它的用药情况，施用剂量是每天和每千克体重 0.01 to 2.0 毫克。

可以使用下面的给定制剂：

含 0.5 至 50 毫克的片剂或胶囊

含 0.1 至 30 毫克活性成分/毫升的经肠胃外给药的溶液

浓度为 0.1 至 15 毫克/毫升的口服给药的液体制剂

浓度是 1 至 5 毫克活性成分/毫升的大脑室内给药的液体制剂。

本发明的化合物也可以是释放量为 0.1 至 10 毫克/天的经皮给药的剂型。

经皮给药的剂型由包含 0.1 至 30 毫克必要时与渗透加速剂（例如二甲基亚砷）、羧酸（例如辛酸）和皮下的聚丙烯酸酯（例如丙烯酸己基酯/丙烯酸乙烯酯/丙烯酸共聚物）连同软化剂（例如肉豆蔻酸异丙酯）一起作为游离碱或盐的活性物质的储存层组成。可以作为覆盖层的是厚度例如为 0.35 毫米的活性成分不能渗透的外层，例如金属涂覆的、硅烷化的聚乙烯橡皮膏。为了制备粘结剂层，例如可以使用于有机溶剂中的甲二甲基氨基甲基丙烯酸酯/甲基丙烯酸共聚物。

本发明还涉及药物组合物，其在药物学上可接受的助剂中包括治疗上有效量的至少一种本发明提出的化合物。

本发明还延伸到这些化合物用于制备药物组合物的用途和制备这些化合物的方法。

特别地，本发明的化合物在许多情况下表现出抑制胆碱酯酶的作用，适合于作为老年性痴呆、阿耳茨海默氏疾病等的治疗和/或预防的活性成分。本发明提出的化合物是一种新的四元环的、稠合的、杂环化合物。

除具有治疗和/或预防性能外，本发明的化合物和组合物还可以用于诊断上述类型疾病的病情。

文献：

1) Kawahara, M.; Kuroda, Y.; Arispe, N.; Rojas, E.; "根据在下丘脑 BnRH 神经元细胞系中的通用机理 Alzheimer β -淀粉样蛋白, 人类细胞岛支链淀粉和朊病毒蛋白质片段引起的胞内游离钙升高 (Prion Protein Fragment Evoke Intracellular Free Calcium Elevations by a Common Mechanism in a Hypothalamic BnRH Neuronal Cell Line)" 《生物化学杂志》(J Biol Chem) 2000, 5, 12; 275 (19): 14077-83

2) Ma, Z.; Westermarck, P.; Westermarck, GT; "人类胰岛中的淀粉样蛋白: 在淀粉样蛋白生成中胰岛淀粉样蛋白多肽被改性的免疫证据 (Amyloid in Human Islets of Langerhans: Immunologic Evidence that Islet Amyloid Polypeptide is Modified in Amyloidogenesis)" Pancreas 2000, 8; 21(2): 212-8

3) Rhoades, E.; Agarwal, J.; Gafni, A.; "人类细胞岛淀粉样蛋白多肽的淀粉样蛋白生成片段的聚集作用 (Aggregation of an Amyloidogenic Fragment of Human Islet Amyloid Polypeptide)" Biotin Biophys Acta 2000 February 9; 1476(2): 230-8

下面, 描述制备本发明的化合物的操作规则和实施例。

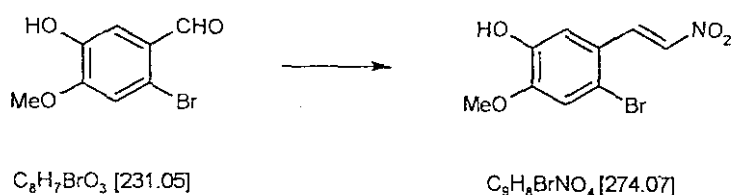
总的说明

"浓缩"指在减压下借助于旋转式气化器除去溶剂。

"MPLC"表示在使用 Buech 色谱柱、Shimadzu LC-8A 泵和 Shimadzu 6AV UV 检测器的条件下在硅胶 20-60 μm 上的色谱纯化。

实施例 1:

步骤 1: 4-溴代-2-甲氧基-5-(2-硝基乙烯基)-苯酚



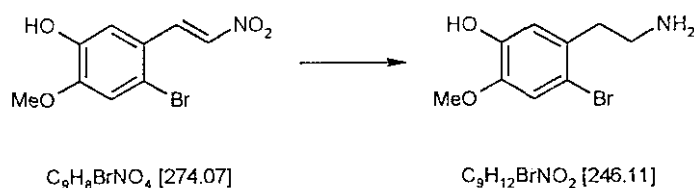
在回流下，将 40.0 g (173 mmol) 2-溴代-5-羟基-4-甲氧基苯甲醛和 13.3 g (173 mmol) 乙酸铵在 400 毫升硝基甲烷中加热 15 分钟。将该反应混合物蒸发至干燥，将残余物在约 70 毫升甲醇中蒸煮，随后抽吸。为了获得该产物的第二馏份，将甲醇溶液蒸发浓缩至约 30 毫升，然后倾倒在 500 毫升水中。通过抽吸过滤出沉淀的固体，用约 100 毫升水洗涤，并与第一馏份一起在 50°C/50 毫巴下干燥，因此获得总共 43.6 g (92% 理论值) 黄色晶体状 4-溴-2-甲氧基-5-(2-硝基乙烯基)-苯酚，其熔点是 152-154°C。

TLC: CH_2Cl_2 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 3.85 (s, 3H, OCH_3); 7.30 (s, 1H, H-6); 7.38 (s, 1H, H-3); 8.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.41$ Hz, 1H, ArCH=); 8.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.41$ Hz, 1H, $=\text{CHNO}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 56.3 (q, OCH_3); 114.7 (d, C-6); 116.1 (d, C-3); 116.6 (s, C-2); 121.4 (s, C-1); 136.8 (d, ArCH=); 137.6 (d, $=\text{CHNO}_2$); 146.5 (s, C-5); 152.2 (s, C-4)

步骤 2: 4-溴-2-甲氧基-5-(2-氨基乙基)-苯酚



方法 A:

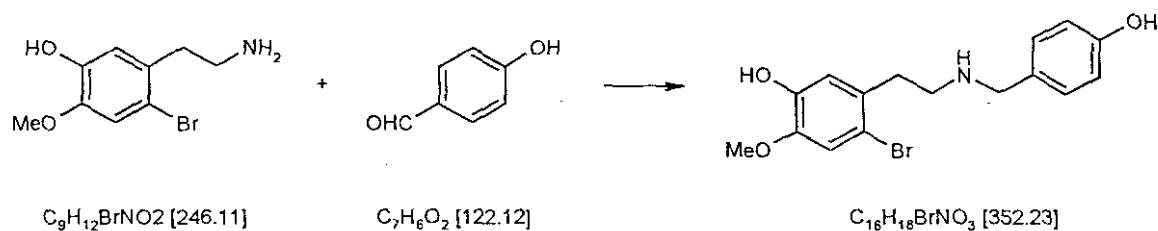
在 0°C 下，在氮气气氛下，将 7.2 g (74 mmol) 浓硫酸滴加到于二乙醚的 168 ml (148 mmol) 0.88N 氢化铝锂溶液中。将 10.0 g (36.5 mmol) 4-溴-2-甲氧基-5-(2-硝基乙烯基)-苯酚逐份溶解在沸点温度下的 1 升无水二乙醚中，然后，在室温下，借助于移液针管和干燥的氮气将上清液加入氢化铝溶液中。在完全加入之后，将 700 ml 来自反应混合物的二乙醚在收集瓶中蒸馏到未溶解的 4-溴代-2-甲氧基-5-(2-硝基乙烯基)-

苯酚。通过加热至回流制备一种饱和溶液，并将其加入上述反应混合物中。重复该过程（3 至 4 次）直至完全加入 4-溴代-2-甲氧基-5-(2-硝基乙基)-苯酚。然后，在 0℃ 下用水水解。并将醚相用 4N 盐酸萃取 2 次，每次用量 300 毫升。将该酸溶液与 22.2 g (148 mmol) L-(+)-酒石酸混合，用浓的氨水调节至碱性，并用氯仿萃取尽。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并蒸发浓缩，因此获得 2.20 g (24% 理论值) 无色晶体状 4-溴代-2-甲氧基-5-(2-氨基乙基)-苯酚，其熔点是 170-172℃。

方法 B:

在氮气下，将 18.0 g (65.7 mmol) 4-溴代-2-甲氧基-5-(2-硝基乙基)-苯酚于 200 ml 无水四氢呋喃的溶液在 2 小时内滴加到回流加热的 15.0 g (394.2 mmol) 氯化铝锂于 1 升无水四氢呋喃的溶液中。然后，在用冰冷却下，将反应混合物用约 20 毫升水水解，并蒸发至干燥状态。将残余物收集到 500 毫升 2N 盐酸中，并用 500 毫升乙酸乙酯洗涤。将洗涤相与 200 毫升 2N 盐酸反复摇晃，在合并的含水相中加入 70 g (467 mmol) L-(+)-酒石酸，用浓的氨水调节至碱性，并用氯仿萃取 3 次，每次用量 800 毫升。将合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并蒸发浓缩，因此获得 9.92 g (61% 理论值) 无色晶体状 4-溴代-2-甲氧基-5-(2-氨基乙基)-苯酚，其熔点是 170-172℃。

步骤 3: 4-溴-5-{N-[(4-羟基苯基)甲基]-2-氨基乙基}-2-甲氧基苯酚



将 6.4 g (26.0 mmol) 4-溴-2-甲氧基-5-(2-氨基乙基)-苯酚和 3.2 g (26.0 mmol) 对-羟基-苯甲醛在 150 毫升无水乙醇中回流加热 2 小时。

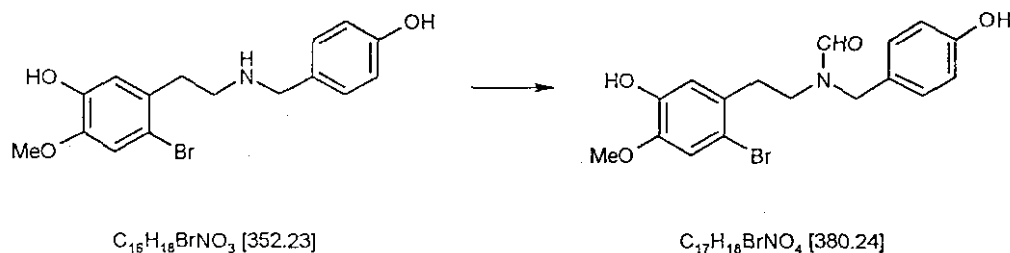
然后，在冰冷却下，加入 5.0 g (132.0 mmol) 氢硼化钠，并再加热回流半小时，在冰冷却下，通过加入约 1 毫升冰醋酸和 50 毫升水破坏剩余的氢硼化钠，并将该溶液蒸发浓缩。将残余物用 2N 盐酸酸化，并用 50 毫升氯仿洗涤。在水解期间，可能形成大量的固体碎块，因为它们包括大量的产物，所以在萃取前必须研磨。将洗涤相与 30 毫升 2N 盐酸反复摇晃，并将合并的含水相用浓的氨水调节至碱性，并用乙酸乙酯萃取 3 次，每次用量 80 毫升。将有机相合并，经硫酸钠干燥，过滤并蒸发浓缩，因此获得 8.9g (97% 理论值) 无色晶体状 4-溴代-5-{N-[(4-羟基苯基)甲基]-2-氨基乙基}-2-甲氧基苯酚，其熔点是 69-72°C。

TLC: CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 2% NH_3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO ; δ (ppm)): 2.55-2.78 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.58 (s, 2H, NHCH_2Ph); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 6.60-6.76, 7.02-7.14 (2^*m , 6H, 2^*Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO ; δ (ppm)): 35.2 (t, ArCH_2); 48.7 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 52.2 (t, NHCH_2Ph); 55.9 (q, OCH_3); 111.3 (s, C-4); 114.8 (d, C-3'); 115.9 (d, C-6); 117.3 (d, C-3); 129.1 (d, C-2'); 130.7 (s, C-5); 131.4 (s, C-1'); 146.0 (s, C-2); 146.8 (s, C-1); 156.0 (s, C-4')

步骤 4: N-[2-(2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-[(4-羟基苯基)甲基]甲酰胺:



将 8.5 g (24.1 mmol) 4-溴-5-{N-[(4-羟基苯基)甲基]-2-氨基乙基}-2-甲氧基苯酚和 10 ml (123.8 mmol) 甲酸乙酯与 2.5 ml 甲酸、10 ml N,N -二甲基甲酰胺和一满刮勺尖二甲基氨基吡啶在 150 毫升无水二噁烷中回流加热 24 小时。反应快结束时，最初白色的悬浮液变清，将该混合物与 50 毫升水混合。蒸除二噁烷，通过抽吸过滤出产生的白色沉淀，并用水洗涤，因此获得第一馏份。将滤液用乙酸乙酯萃取 3 次，

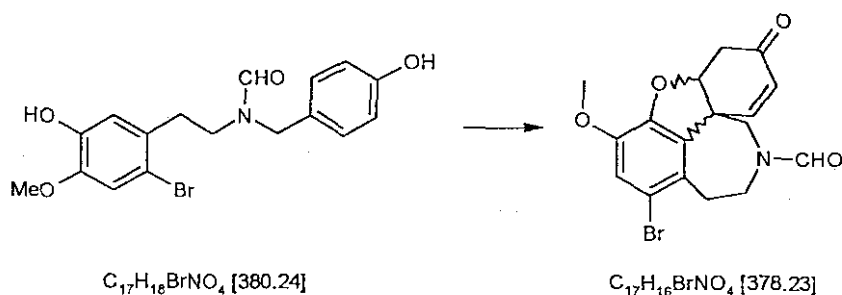
每次用量 50 毫升，将合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并蒸发浓缩。通过随后的柱色谱法 (50 g 硅胶，流动相: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 97:3$) 获得另一馏份。将这二种馏份在 $50^\circ\text{C}/50$ 毫巴下干燥，直至重量恒定，因此获得总计 6.6 g (72% 理论值) 无色晶体状 N-[2-(2-溴代-5-羟基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-[(4-羟基苯基)甲基]甲酰胺，其熔点是 $104-106^\circ\text{C}$ 。

TLC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO ; δ (ppm)): 2.56-2.78 (m, 2H, ArCH_2); 3.43-3.53 (m, 2H, CH_2N); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 4.14 (dd, 2H, NCH_2Ph); 6.67-6.80, 7.00-7.11 (2^*m , 6H, Ar, Ph); 9.30, 9.48 (2^*s , 1H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO ; δ (ppm)): 32.6, 34.2 (2^*t , ArCH_2); 41.5, 44.3 (2^*t , CH_2N); 46.1, 50.4 (2^*t , NCH_2Ph); 56.1 (q, OCH_3); 111.4, 111.6 (2^*s , C-4); 115.1, 115.2 (2^*d , C-6); 115.6, 115.7 (2^*d , C-3'); 117.7, 118.0 (2^*d , C-3); 126.8, 127.0 (2^*s , C-5); 129.4 (d, C-2'); 130.0 (s, C-1'); 146.5, 146.6 (2^*s , C-2); 147.5, 147.6 (2^*s , C-1); 157.1, 157.5 (2^*s , C-4'); 162.7, 163.0 (2^*d , CHO)

步骤 5: (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-6-氧-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-10-甲醛



将 13 g (39.5 mmol) 六氟高铁(III)酸钾、300 ml 氯仿和 50 ml 10% 碳酸钾水溶液加热至 60°C ，在剧烈搅拌下，与 3 g (7.9 mmol) N-[2-(2-溴代-5-羟基-4-甲氧基苯基)乙基]-N-[(4-羟基苯基)甲基]甲酰胺混合，然后再剧烈地机械搅拌 10 分钟。然后经 Hyflo 过滤出产生的棕色固体，用氯仿反复洗涤 3 次，每次用量 30 毫升，并用力挤压。然后，将滤液用约 150 毫升水洗涤，将洗涤相与 150 毫升氯仿反复摇晃，将合并的有机

相经硫酸镁干燥，过滤并蒸发浓缩。通过柱色谱法（15 g 硅胶，流动相：CHCl₃ : MeOH = 97:3）纯化，获得 580 mg（19% 理论值）无色晶体，其熔点是 218–220°C。

TLC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 2.58–4.27 (m, 8H, H-5/5'/9/9'/11/11'/12/12'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.85 (dd, 1H, H-4a); 6.09 (dd, 1H, H-8); 6.53 (dd, 1H, H-7); 7.01 (s, 1H, H-2); 8.10, 8.30 (2* s, 1H, CHO_{Conf. A/B})

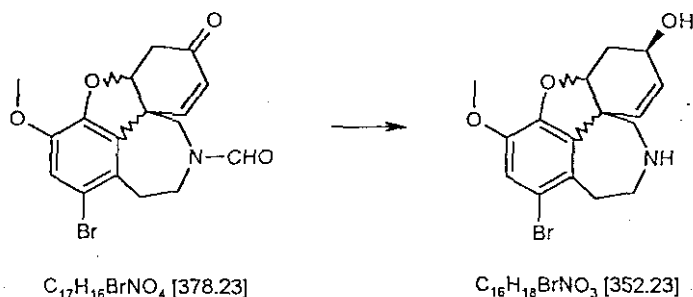
¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 33.4, 35.3 (2*t, C-9_{Conf. A/B}); 37.2, 37.4 (2*t, C-5_{Conf. A/B}); 43.7 (t, C-11); 48.7, 49.0 (2*t, C-12_{Conf. A/B}); 50.9, 51.4 (2*s, C-8a_{Conf. A/B}); 56.2 (q, OCH₃); 83.8, 84.3 (2*s, C-4a_{Conf. A/B}); 115.3, 115.7 (2*s, C-1_{Conf. A/B}); 116.8, 117.0 (2*d, C-8_{Conf. A/B}); 127.6, 128.9 (2*s, C-12a_{Conf. A/B}); 128.0, 128.8 (2*d, C-7_{Conf. A/B}); 129.8, 130.8 (2*s, C-12b_{Conf. A/B}); 141.5, 141.7 (2*d, C-2_{Conf. A/B}); 143.8, 144.0 (2*s, C-3a_{Conf. A/B}); 146.8 (s, C-3); 161.7, 162.3 (2*d, CHO); 193.0, 193.4 (2*s, C-6)

C₁₇H₁₆BrNO₄ (JOS 1526) 378.23 g/mol

计算值: C 53.99 H 4.26 N 3.70

实测值: C 53.70 H 4.47 N 3.41

步骤 6: (4aα, 8aα)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇



在-12°C下，在氮气下，将 4 ml (4.00 mmol) 1N L-selectride 溶液滴加到 500 mg (1.32 mmol) (4aα, 8aα)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-

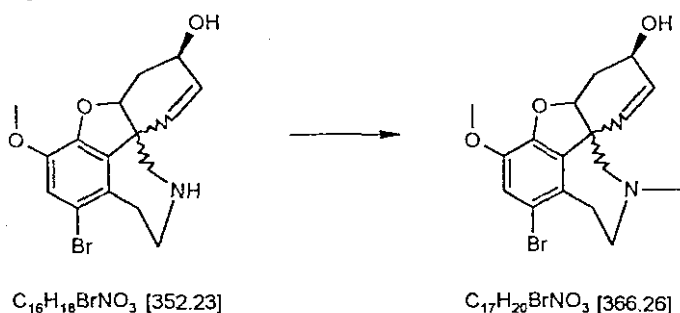
甲氧基-6-氧-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-10-甲醛于 12 毫升无水四氢呋喃的溶液中, 随后将反应混合物在 -10°C 下搅拌 1 小时。然后, 用 3 毫升甲醇水解, 将该溶液蒸发至干燥, 收集到 50 毫升 2N 盐酸中, 并再剧烈搅拌 1 小时。将含水溶液用 50 毫升乙酸乙酯洗涤, 将洗涤相与 20 毫升 2N 盐酸反复摇晃, 将合并的含水相用浓氨水调节至碱性, 并用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次用量 50 毫升。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发浓缩, 因此获得 380 mg (82%理论值) 浅黄色晶体状 (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇, 其熔点是 $132-136^{\circ}\text{C}$ 。

TLC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.87 (ddd, 1H, H-5); 2.62 (ddd, 1H, H-5'); 2.68 (ddd, 1H, H-11); 2.78 (d, 1H, H-9, $^2J_{9/9'}=12.6$ Hz); 2.85 (ddd, 1H, H-11'); 2.98 (d, 1H, H-9', $^2J_{9/9'}=12.6$ Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-12); 3.37 (ddd, 1H, H-12'); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 4.08 (ddd, 1H, H-6); 4.50 (dd, 1H, H-4a); 6.08 (dd, 1H, H-8, $^3J_{7/8}=10.2$ Hz); 6.15 (d, 1H, H-7, $^3J_{7/8}=10.2$ Hz); 6.96 (s, 1H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 30.2 (t, C-5); 36.7 (t, C-9); 49.7 (t, C-11); 51.6 (s, C-8a); 56.0 (q, OCH_3); 57.3 (t, C-12); 62.0 (d, C-6); 85.5 (d, C-4a); 114.9 (s, C-1); 115.7 (d, C-8); 127.3 (d, C-2); 127.7 (d, C-7); 130.5 (s, C-12a); 134.2 (s, C-12b); 143.5 (s, C-3a); 145.4 (s, C-3)

步骤 7: (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-10-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇

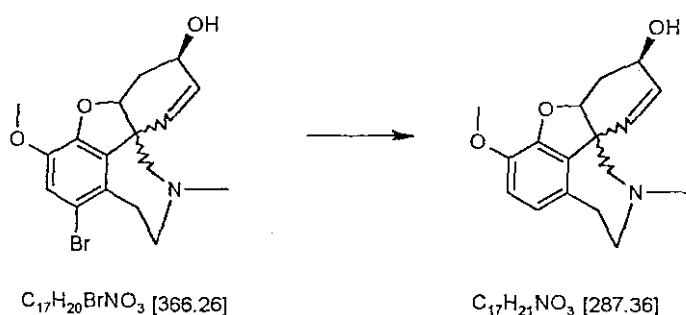


在剧烈搅拌下, 先后将 1 ml 35% 甲醛水溶液和成份的 165 mg (2.63 mmol) 氰基氢硼化钠加入 370 mg (1.05 mmol) (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][3]苯并氮杂草-6-醇于 12 毫升乙腈的溶液中, 并在室温下将该反应混合物剧烈搅拌 1 小时。然后, 用 2N 的盐酸使该溶液酸化, 用 15 毫升二氯甲烷洗涤。将洗涤相与 15 毫升 2N 盐酸一起反复摇晃。将合并的含水相用浓的含水氨调节至碱性, 并用二氯甲烷萃取 3 次, 每次用量 30 毫升。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发浓缩, 因此获得 355 mg (92% 理论值) 黄色晶体状 (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-10-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇, 其熔点是 158-161°C。

TLC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.91-2.04 (m, 1H, H-5); 2.27-2.48 (m, 2H, H-5'/11); 2.41 (s, 3H, NCH₃); 2.60-2.81 (m, 2H, H-9/11'); 2.92-3.16 (m, 2H, 9'/12); 3.34 (dd, ³J_{11/12} = 6.37 Hz, ²J_{12/12'} = 16.48 Hz, 1H, H-12'); 4.13-4.25 (m, 1H, H-6); 4.58 (b, 1H, H-4a); 6.02 (dd, ³J_{7/8} = 10.17 Hz, ⁴J_{6/8} = 5.08 Hz, 1H, H-8); 6.18 (d, ³J_{7/8} = 10.17 Hz, 1H, H-7); 6.92 (s, 1H, H-2)

步骤 8: (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-3-甲氧基-10-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇



将由 340 mg (0.93 mmol) (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-10-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇、722 mg (6.51 mmol) 氯化钙和 40 ml 50% 乙醇组成的溶液与 1.4 g (22.32

mmol) 新的活性锌粉末 (锌粉 (Fa. Aldrich) 与 2N 盐酸混合, 彻底混合, 过滤出, 先用蒸馏水洗至中性, 再用甲醇彻底洗涤), 混合, 并回流 5 小时。然后, 过滤出锌, 用甲醇洗涤, 并蒸发浓缩残余溶液。将残余物收集到 50 毫升 1N 盐酸中, 用 30 毫升乙酸乙酯洗涤, 并将洗涤相与 20 毫升盐酸反复摇晃。将合并的含水相用浓氨水调节至碱性, 并用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次用量 50 毫升。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发浓缩, 因此获得 230mg (86% 理论值) 黄色晶体状 (4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-3-甲氧基-10-甲基-6H-苯并呋喃并 [3a, 3, 2-ef]-[3] 苯并氮杂萘-6-醇, 其熔点是 152-155°C。

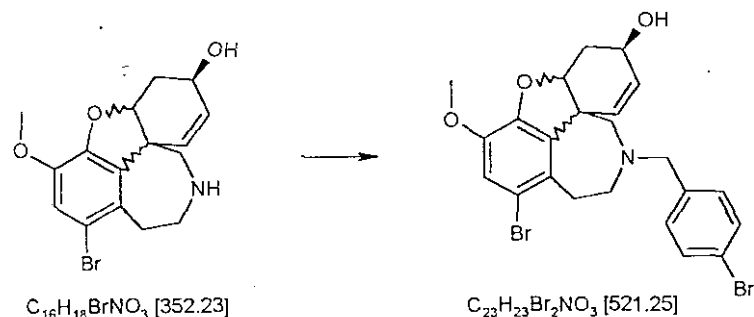
TLC: EE : EtOH = 9:1 (通过碘室中的氧化反应可观察到)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.90-2.04 (m, 1H, H-5); 2.26-2.46 (m, 2H, H-11/11'); 2.42 (s, 3H, NCH_3); 2.62-2.80 (m, 3H, H-5'/9/9'); 3.01-3.12 (m, 1H, H-12); 3.12-3.29 (m, 1H, H-12'); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 4.12-4.22 (m, 1H, H-6); 4.57 (b, 1H, H-4a); 6.01 (ddd, $^3J_{7/8} = 10.16$ Hz, $^4J_{6/8} = 5.18$ Hz, $^5J_{5/8} = 0.95$ Hz; 1H, H-8); 6.22 (dd, $^3J_{7/8} = 10.16$ Hz, $^4J_{5/7} = 1.09$ Hz, 1H, H-7); 6.61 (d, $^3J_{1/2} = 8.21$ Hz, 1H, H-2); 6.66 (d, $^3J_{1/2} = 8.21$ Hz, 1H, H-1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 30.0 (t, C-5); 34.5 (t, C-9); 48.9 (s, C-8a); 49.3 (q, NCH_3); 55.6 (q, OCH_3); 59.1 (t, C-11); 62.0 (d, C-6); 66.3 (t, C-12); 85.6 (d, C-4a); 111.1 (d, C-1); 121.5 (d, C-8); 126.5 (d, C-2); 128.3 (d, C-7); 130.9 (s, C-12a); 132.7 (s, C-12b); 142.9 (s, C-3a); 145.3 (s, C-3b)

实施例 2:

(4a α , 8a α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-6-[(4-溴苯基) 甲基]-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并 [3a, 3, 2-ef]-[3] 苯并氮杂萘-6-醇

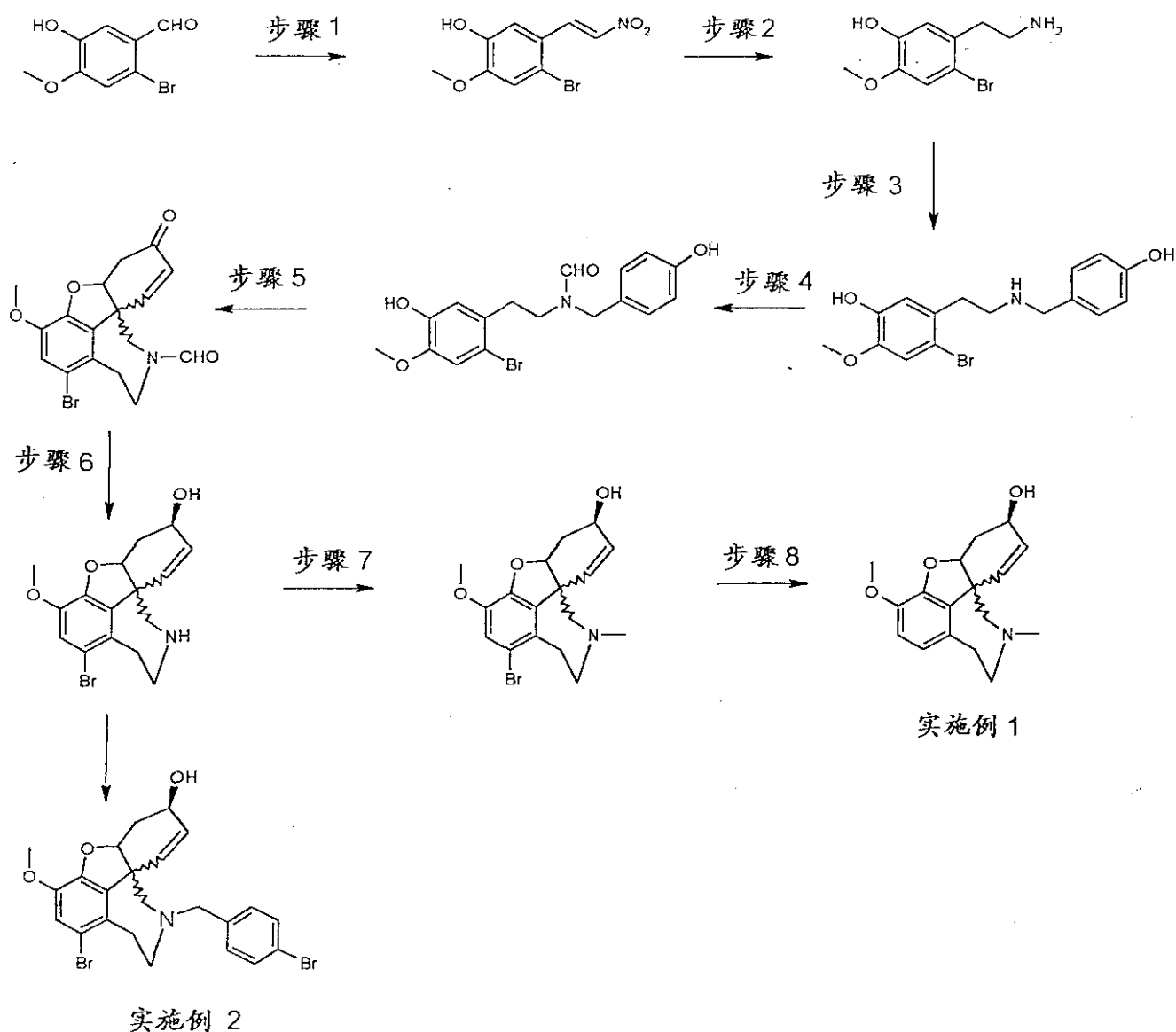


将 23 mg (0.068 mmol) (4 α , 8 α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇、19 mg (0.136 mmol) 碳酸钾和 12 mg (0.082 mmol) 碘化钠 的混合物在 20 ml 无水丙酮中与 21 mg (0.082 mmol) 4-溴苄基溴混合, 并在回流下加热。1 小时之后, 蒸发浓缩反应混合物, 将残余物收集到 10 毫升 2N 盐酸中, 用乙酸乙酯洗涤, 用浓的氨水调节至碱性, 并用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次用量 5 毫升。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次, 干燥 (Na_2SO_4 , 活性炭), 过滤, 并蒸发浓缩。通过闪蒸色谱法 (15 g 硅胶; 流动相: $\text{CHCl}_3 \Rightarrow \text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$) 进一步纯化, 因此获得 10 mg (29%理论值) 油状物质 (4 α , 8 α)-4a, 5, 9, 10, 11-六氢-1-溴-6-[(4-溴苯基)甲基]-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[3]苯并氮杂草-6-醇。

TLC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

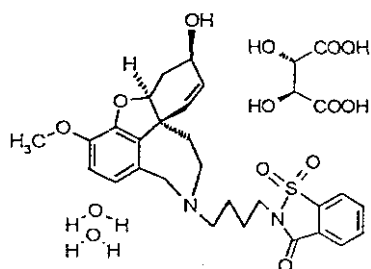
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.78 (ddd, 1H, H-5); 1.98-2.31 (m, 4H, H-5'/9/11/11'); 2.70 (ddd, 1H, H-9'); 3.57 (ddd, 1H, H-12); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 3.86 (ddd, 1H, H-12'); 4.15 (b, 1H, H-6); 4.42 (d, 1H, NCH_2); 4.65 (b, 1H, H-4a); 5.00 (d, 1H, NCH_2'); 5.91 (d, 1H, H-7); 6.06 (dd, 1H, H-8); 6.92 (s, 1H, H-2); 7.28 (d, 2H, Ph-2/6); 7.43 (d, 2H, Ph-3/5)

实施例 1 和 2 的流程图



实施例 3:

2-[4-[(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-苯并呋喃并[3a, 3, 2-e, f][2]苯并氮杂萘-11-基]丁基]-1, 2-苯并异噻唑-3(2H)-酮, 1, 1-二氧化物酒石酸盐, 二水合物 (SPH-1374)



在沸点温度下, 将 2-(6-溴己基)-1, 2-苯并异噻唑-3(2H)-酮-1, 1-二氧化物 (2.33 g, 7.32 mmol) (根据 Hamor, G. H.; Rubessa, F.;

Farmaco Ed. Sci. 1970, 25, 36-39 制备)、降雪花胺 (2.00 g, 7.32 mmol) 和 N-乙基二异丙基胺 (2.84 g, 22.0 mmol) 在无水氯仿 (20 ml) 中搅拌 24 小时。

抽出溶剂, 并将残余物经柱色谱法 (150 g 硅胶, 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96.5 : 3 : 0.5) 纯化, 因此获得无色泡沫状产物 (2.67 g, 5.23 mmol, 71.4%)。

TLC: 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 89 : 10 : 1; R_f = 0.5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.05-7.72 (m, 4H), 6.63-6.55 (m, 2H), 6.10-5.90 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.84-3.70 (m, 6H), 3.42-3.04 (m, 2H), 2.71-2.35 (m, 4H), 2.10-1.72 (m, 4H), 1.65-1.40 (m, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 (s), 137.5 (s), 134.6 (d), 134.1 (d), 133.0 (s), 129.4 (s), 127.4 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.9 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.9 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 50.5 (t), 48.3 (s), 39.1 (t), 32.9 (t), 29.8 (t), 26.0 (t), 24.5 (t)

将碱 (SPH-1369, 2.50 g, 4.90 mmol) 和 (+)-酒石酸 (0.80 g, 5.33 mmol, 1.09 当量) 在 EtOH (95%, 约 10 ml) 中加热直至溶液变透明 (约 50°C), 将该仍然热的溶液在 5 分钟内滴加到用磁力搅拌的无水乙醚 (约 200 ml) 中, 其中产生白色沉淀物。在室温下放置过夜之后, 通过抽吸过滤出产生的晶体, 并用无水乙醚洗涤 (3 x 50 ml), 在真空干燥器中, 在室温/50 毫巴下, 将产物经氯化钙干燥, 因此获得无色粉末状酒石酸盐二水合物 (3.184 g, 93.3% 理论值)。将分析量的试样在 2 毫巴和 40°C 下经五氧化二磷干燥 8 小时。

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (JOS 1659) (697.7)

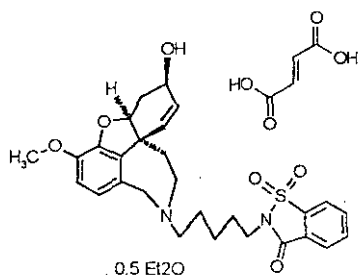
实测值 C 56.18 H 5.78 N 4.23

计算值 a) C 55.74 H 5.81 N 4.15

 b) C 55.76 H 5.79 N 4.26

实施例 4:

2-[5-[(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-苯并呋喃并[3a, 3, 2-e, f][2]苯并氮杂草-11-基]戊基]-1, 2-苯并异噻唑-3(2H)-酮, 1, 1-二氧化物 (SPH-1372)



在沸点温度下, 将 2-(5-溴戊基)-1, 2-苯并异噻唑-3(2H)-酮-1, 1-二氧化物 (1.66 g, 5.00 mmol)、降雪花胺 (1.37 g, 5.00 mmol) 和 N-乙基二异丙基胺 (1.94 g, 15.0 mmol) 在无水氯仿 (15 ml) 中搅拌 24 小时。

抽出溶剂, 并将残余物经柱色谱法 (150 g 硅胶, 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96.5 : 3 : 0.5) 纯化, 因此获得无色泡沫状产物 (2.09 g, 3.99 mmol, 79.7%)。

TLC: 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 89 : 10 : 1; $R_f = 0.5$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.05–7.70 (m, 4H), 6.63–6.50 (m, 2H), 6.09–5.85 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.15–3.99 (m, 2H), 3.82–3.60 (m, 5H), 3.41–2.92 (m, 2H), 2.70–2.32 (m, 3H), 2.09–1.70 (m, 4H), 1.58–1.23 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 158.7 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 137.5 (s), 134.5 (d), 134.1 (d), 133.0 (q), 129.4 (s), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.8 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.0 (t), 48.2 (s), 39.1 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 28.1 (t), 26.6 (t), 24.3 (t), 20.3 (d)

富马酸盐的制备 (UJ-1682)

将碱(1.686 g, 3.21 mmol)于 EtOH (95%, 10 ml)的热(约 50°C)溶液与饱和富马酸溶液 (10 ml, 约 0.5 M 于 95%乙醇中)合并, 在约 60 °C下加热直至获得透明的溶液, 并将该仍然热的溶液在 5 分钟内滴加到用磁力搅拌的无水乙醚 (约 200 ml)中, 其中产生白色沉淀。在室温下放置过夜之后, 通过抽吸过滤出产生的晶体, 并用无水乙醚洗涤 (3 x 50 ml), 在真空干燥器中, 在室温/50 毫巴下, 将产物经氯化钙干燥, 因此获得无色粉末状富马酸盐(1.394 g, 67.7% 理论值)。将分析量的试样在 2 毫巴和 40 °C下经五氧化二磷干燥 8 小时。由母液中获得第二馏份 (= UJ-1682-1-2)。

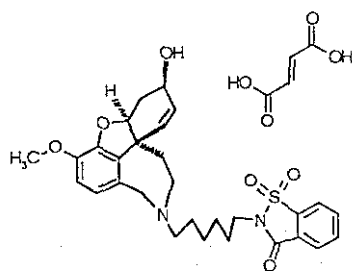
$C_{28}H_{32}N_2O_6S \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2}C_4H_{10}O$ (JOS 1657) (677.8)

计算值 C 59.54 H 6.21 N 4.21

实测值 C 59.49 H 6.18 N 4.20

实施例 5:

2-[6-[(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-苯并呋喃并[3a, 3, 2-e, f][2]苯并氮杂草-11-基]己基]-1, 2-苯并异噻唑-3(2H)-酮, 1, 1-二氧化物富马酸盐 (SPH-1373)



在沸点温度下, 将 2-(6-溴己基)-1, 2-苯并异噻唑-3(2H)-酮-1, 1-二氧化物 (1.50 g, 4.33 mmol)(根据 Kim, Sung-Kyu; Cho, Su-Dong; Moon, Jung-Kyen; Yoon, Yong-Jin. 《杂环化学杂志》(J. Heterocycl. Chem.) (1996), 33(3), 615-618 制备)、降雪花胺 (1.18 g, 4.33 mmol)和 N-乙基二异丙基胺 (1.68 g, 13.0 mmol)在无水氯仿 (15 ml) 中搅拌 24 小时。抽出溶剂, 并将残余物经柱色谱法(150 g 硅胶, 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96.5 : 3 : 0.5)纯化, 因此获得无色泡沫状碱 (1.91 g, 3.52 mmol,

81.4%)。

TLC: 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 89 : 10 : 1; $R_f = 0.5$

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.08–7.72 (m, 4H), 6.68–6.55 (m, 2H), 6.12–5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.16–4.01 (m, 2H), 3.82–3.65 (m, 6H), 3.52–3.03 (m, 2H), 2.71–2.28 (m, 3H), 2.10–1.71 (m, 4H), 1.55–1.25 (m, 7H);

158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 (s), 137.6 (s), 134.6 (d), 134.2 (d), 133.1 (s), 129.5 (s), 127.4 (d), 127.3 (s), 126.9 (d), 125.0 (d), 121.9 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.6 (t), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3 (t), 39.3 (t), 32.9 (t), 29.9 (t), 28.2 (t), 27.1 (t), 26.7 (t), 26.6 (t)

富马酸盐的制备

通过在富马酸溶液 (8 ml, 于 95% 乙醇中的饱和溶液) 中加热碱 (1.33 g, 2.47 mmol) 至约 60℃ 而获得的透明溶液在 5 分钟内滴加到用磁力搅拌的无水乙醚中, 其中产生白色沉淀。在室温下放置过夜之后, 通过抽吸过滤出产生的晶体, 并用无水乙醚洗涤 (3 x 50 ml), 在真空干燥器中, 在室温/50 毫巴下, 将产物经氯化钙干燥, 因此获得无色粉末状富马酸盐 (1.170 g, 72% 理论值)。将分析量的试样在 2 毫巴和 40℃ 下经五氧化二磷干燥 8 小时。

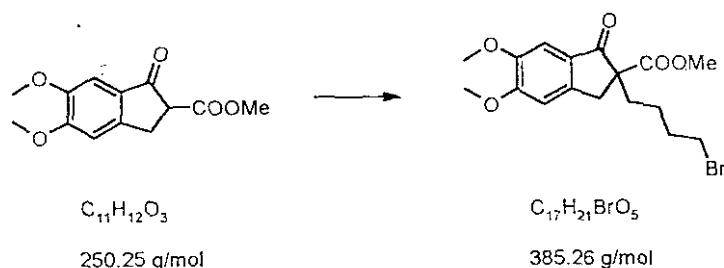
$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (JOS 1658)

计算值: C 60.54, H 5.85, N 4.28

实测值: C 60.49, H 5.97, N 4.22

实施例 6:

步骤 1: 2-(4-溴丁基)-5,6-二甲氧基-1-氧-1,2-二氢化茚-2-羧酸甲酯



在室温下, 将 5,6-二甲氧基-1-氧-1,2-二氢茚-2-羧酸甲酯 (4.0 g, 16.0 mmol) (根据 Fukushima, Hideto; Mabuchi, Hiroshi; Itoh, Katsumi; Terashita, Zen-ichi; Nishikawa, Kohei; Sugihara, Hirosada; Chem. Pharm. Bull. 1994, 42(3), 541-550 制备) 加入氢化钠 (0.84 g, 17.6 mmol, 50% 于白色油中, 通过用无水石油醚 (3 x 50 ml) 煮沸除去白色油) 于无水 DMF 的悬浮液中, 并将该溶液在室温下搅拌 45 分钟。然后, 将其与 1,4-二溴丁烷 (24.2 g, 112.0 mmol) 混合, 并在室温下搅拌 18 小时。将其分散在水和乙醚之间。将含水相定量地用乙醚萃取, 将合并的有机相用水 (5 x) 洗涤, 用饱和食盐溶液 (1 x) 洗涤, 并干燥 (硫酸钠/活性炭)。在高真空度下, 通过球管蒸馏 (100°C/0.05 毫巴) 从蒸发浓缩获得的残余物中分离出过剩的二溴烷烃, 并将残余物从沸腾的叔丁基甲基醚 (25 毫升) 中再结晶出, 因此, 获得无色晶体状产物 (5.02 g, 13.0 mmol, 81.6%)。

TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 3:1; $R_f = 0.15$

熔点: 92-93°C

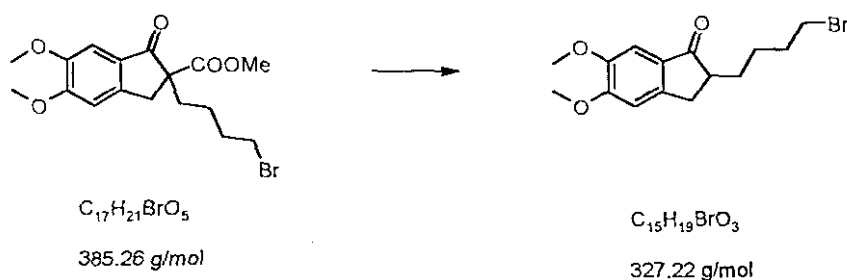
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.20-1.99 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.53-1.26 (m, 2H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 200.7 (s), 171.6 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.5 (s), 127.7 (s), 107.1 (d), 104.8 (d), 60.6 (s), 56.2 (q), 56.0 (q), 52.6 (q), 36.3 (t), 33.6 (t), 33.2 (t), 32.6 (t), 23.1 (t)

根据测得的峰的数目、化学位移和峰裂数确定假定结构。

步骤 2:

2-(4-溴丁基)-5,6-二甲氧基-二甲氧基-2,3-二氢-1-茚酮



在 60℃ 下, 将 2-(4-溴丁基)-5,6-二甲氧基-1-氧-1,2-二氢化茚-2-羧酸甲酯 (3.0 g, 7.79 mmol) 在浓盐酸 (10 ml) 和乙酸 (30 ml) 中搅拌 12 小时。将其与饱和碳酸钠溶液混合, 用碳酸钠溶液中和, 并定量地用乙醚萃取, 将合并的有机相用饱和碳酸钠溶液 (3 x)、水 (1 x) 和饱和食盐溶液 (1 x) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 并将蒸发浓缩后获得的残余物从叔丁基甲醚 (10 ml) 中再结晶出。以这种方式获得无色晶体状产物 (1.85 g, 5.65 mmol, 72.5%)。

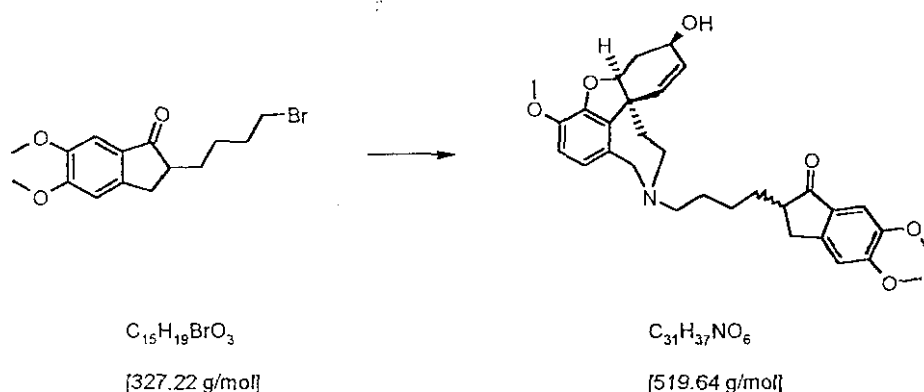
TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1; $R_f = 0.2$

熔点: 72-73℃

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 18.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.65-1.35 (m, 3H);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 207.1 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.3 (s), 107.3 (d), 104.3 (d), 56.1 (t), 56.0 (t), 47.4 (d), 33.5 (t), 32.6 (t), 32.5 (t), 30.6 (t), 25.8 (t)

步骤 3:

2-[4-[(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-苯并呋喃并[3a,3,2-e,f][2]苯并氮杂草-11-基]丁基]-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1-茚酮



在沸点温度下，将 2-(4-溴丁基)-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1-茚酮 (1.0 g, 3.01 mmol)、降雪花胺 (919 mg, 3.36 mmol) 和碳酸钾 (1.26 g, 9.09 mmol, 无水, 细研磨的) 例如在无水乙腈 (10 ml) 中搅拌 24 小时。

将反应混合物过滤，抽出溶剂，并将残余物经柱色谱法 (150 g 硅胶, 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96.5 : 3 : 0.5) 纯化，因此获得无色泡沫状产物 (1.21 g, 2.32 mmol, 77.6%)。

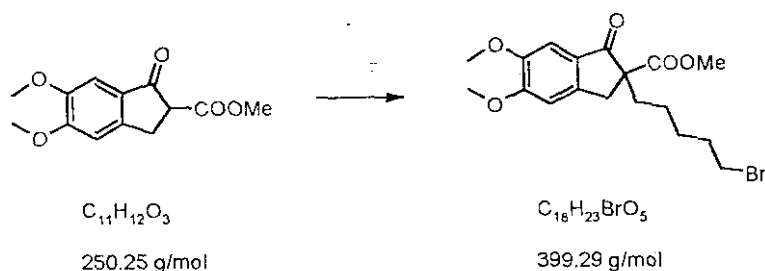
TLC: 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 8.95 : 10 : 0.5, $R_f = 0.65$

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67–6.52 (m, 2H), 6.12–5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.02–4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.43–3.06 (m, 3H), 2.75–2.35 (m, 5H), 2.11–1.83 (m, 3H), 1.59–1.29 (m, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 207.5 (s), 155.4 (s), 149.3 (s), 148.9 (s), 145.7 (s), 144.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (s), 127.5 (d), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.1 (d), 107.3 (d), 104.2 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.7 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 55.8 (q), 51.5 (t), 51.2 (t), 48.3 (t), 47.5 (d), 32.8 (t), 32.5 (t), 31.5 (t), 29.9 (t), 27.4 (t), 25.1 (t)

实施例 7:

步骤 1: 2-(5-溴戊基)-5,6-二甲氧基-1-氧-1,2-二氢化茚-2-羧酸甲酯



在室温下，将 5,6-二甲氧基-1-氧-1,2-二氢茛-2-羧酸甲酯 (3.0 g, 12.0 mmol) 加入氢化钠 (0.62 g, 13.2 mmol, 50% 于白色油中，通过用石油醚 (3 x 50 ml) 煮沸除去白色油) 于无水 DMF 的悬浮液中，并将该溶液在室温下搅拌 45 分钟。然后，将其与 1,5-二溴庚烷 (19.3 g, 84.0 mmol) 混合，并在室温下搅拌 18 小时。将其分散在水和乙醚之间，将含水相定量地用乙醚萃取，将合并的有机相用水 (5 x) 洗涤，用饱和食盐溶液 (1 x) 洗涤，并干燥 (硫酸钠/活性炭)。在高真空下，通过球管蒸馏 (100°C / 0.05 毫巴) 从蒸发浓缩后获得的残余物中分离出过剩的二溴烷烃，并将获得的残余物从沸腾的叔丁基甲基醚 (20 毫升) 中再结晶出，因此，获得无色晶体状产物 (3.75 g, 9.4 mmol, 78.3%)。

TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1; $R_f = 0.15$

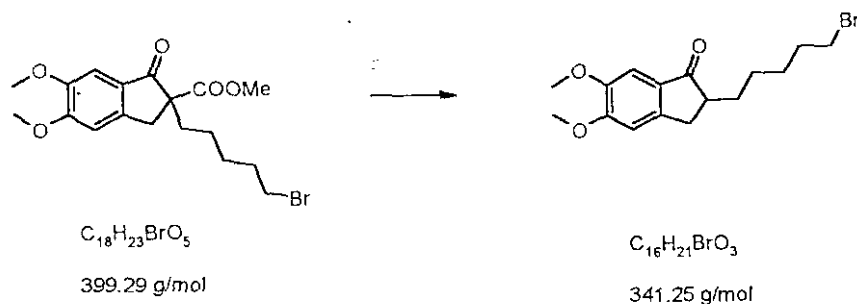
熔点: 108.5–110°C

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.15 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 2.20–1.15 (m, 8H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 200.9 (s), 171.8 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.4 (s), 127.9 (s), 107.1 (d), 104.9 (d), 60.8 (s), 56.2 (q), 56.1 (q), 52.6 (q), 36.4 (t), 34.5 (t), 33.5 (t), 32.3 (t), 28.3 (t), 26.9 (d), 23.7 (t)

步骤 2:

2-(5-溴戊基)-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1-茛酮



在 60℃ 下，将 2-(5-溴戊基)-5,6-二甲氧基-1-氧-1,2-二氢茚-2-羧酸甲酯 (3.0 g, 7.51 mmol) 在浓盐酸 (10 ml) 和乙酸 (30 ml) 中搅拌 12 小时。将其与饱和碳酸钠溶液混合，用碳酸钠溶液中和，并定量地用乙醚萃取，将合并的有机相用饱和碳酸钠溶液 (3 x)、水 (1 x) 和饱和食盐溶液 (1 x) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭)，并将蒸发浓缩后获得的残余物从叔丁基甲醚 (10 ml) 中再结晶出。以这种方式获得无色晶体状产物 (1.78 g, 5.22 mmol, 69.5%)。

TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1; $R_f = 0.2$

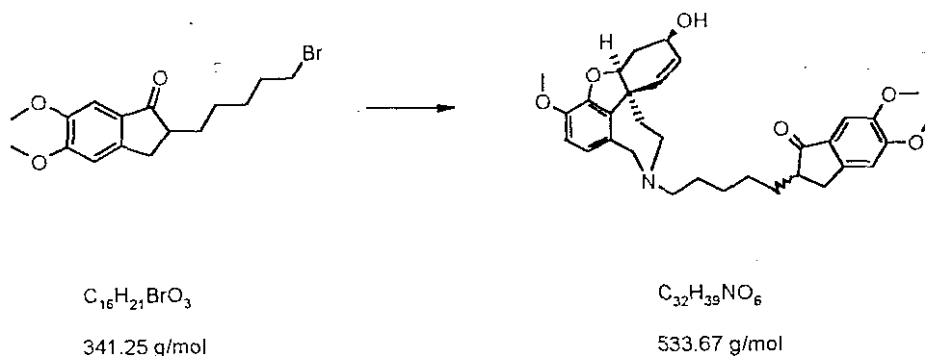
熔点: 67.5–68.5℃

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.20 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.00–1.65 (m, 3H), 1.55–1.35 (m, 5H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 207.4 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.4 (s), 107.4 (d), 104.3 (d), 56.2 (q), 56.0 (q), 47.5 (d), 44.9 (t), 32.5 (t), 32.3 (t), 31.4 (t), 26.8 (t), 26.5 (t)

步骤 3:

2-[5-[(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-苯并呋喃并[3a,3,2-e,f][2]苯并氮杂草-11-基]戊基]-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1-茚酮 (SPH-1359)



在沸点温度下，将 2-(4-溴戊基)-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1-茚酮 (1.66 g, 4.86 mmol)、降雪花胺 (1.46 mg, 5.35 mmol) 和碳酸钾 (2.01 g, 14.6 mmol, 无水, 细研磨的) 例如在无水乙腈 (10 ml) 中搅拌 24 小时。

将反应混合物过滤，抽出溶剂，并将残余物经柱色谱法 (150 g 硅胶, 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96.5 : 3 : 0.5) 纯化，因此获得无色泡沫状产物 (1.84 g, 2.32 mmol, 70.9%)

TLC: 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 89.5 : 10 : 0.5, $R_f = 0.65$

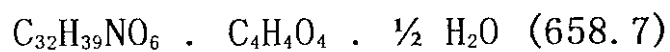
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.11 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63–6.54 (m, 2H), 6.10–5.88 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.17–4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.40–3.01 (m, 3H), 2.72–2.25 (m, 5H), 2.10–1.75 (m, 3H), 1.65–1.19 (m, 8H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 207.4 (s), 155.3 (s), 149.2 (s), 148.8 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 129.4 (s), 129.3 (s), 127.4 (d), 126.9 (d), 121.8 (d), 111.0 (d), 107.2 (d), 104.2 (d), 88.5 (d), 77.2 (d), 61.9 (d), 57.6 (t), 56.0 (q), 55.9 (q), 55.7 (q), 51.4 (t), 48.2 (s), 47.5 (d), 32.9 (t), 32.4 (t), 31.5 (t), 29.8 (t), 27.2 (t), 27.1 (t)

富马酸盐的制备

将碱 (1.00 g, 1.874 mmol) 于饱和富马酸溶液 (10 ml, 约 0.5 M 于 95% 乙醇中) 中的溶液在约 60℃ 下加热直至获得透明的溶液，并将该仍然热的溶液在 5 分钟内滴加到用磁力搅拌的无水乙醚 (约 150 ml) 中，其中产生白色沉淀。在室温下放置过夜之后，吸滤出产生的晶体，并用无水乙醚洗涤 (3 x 50 ml)，在真空干燥器中，在室温/50 毫巴下，将产物

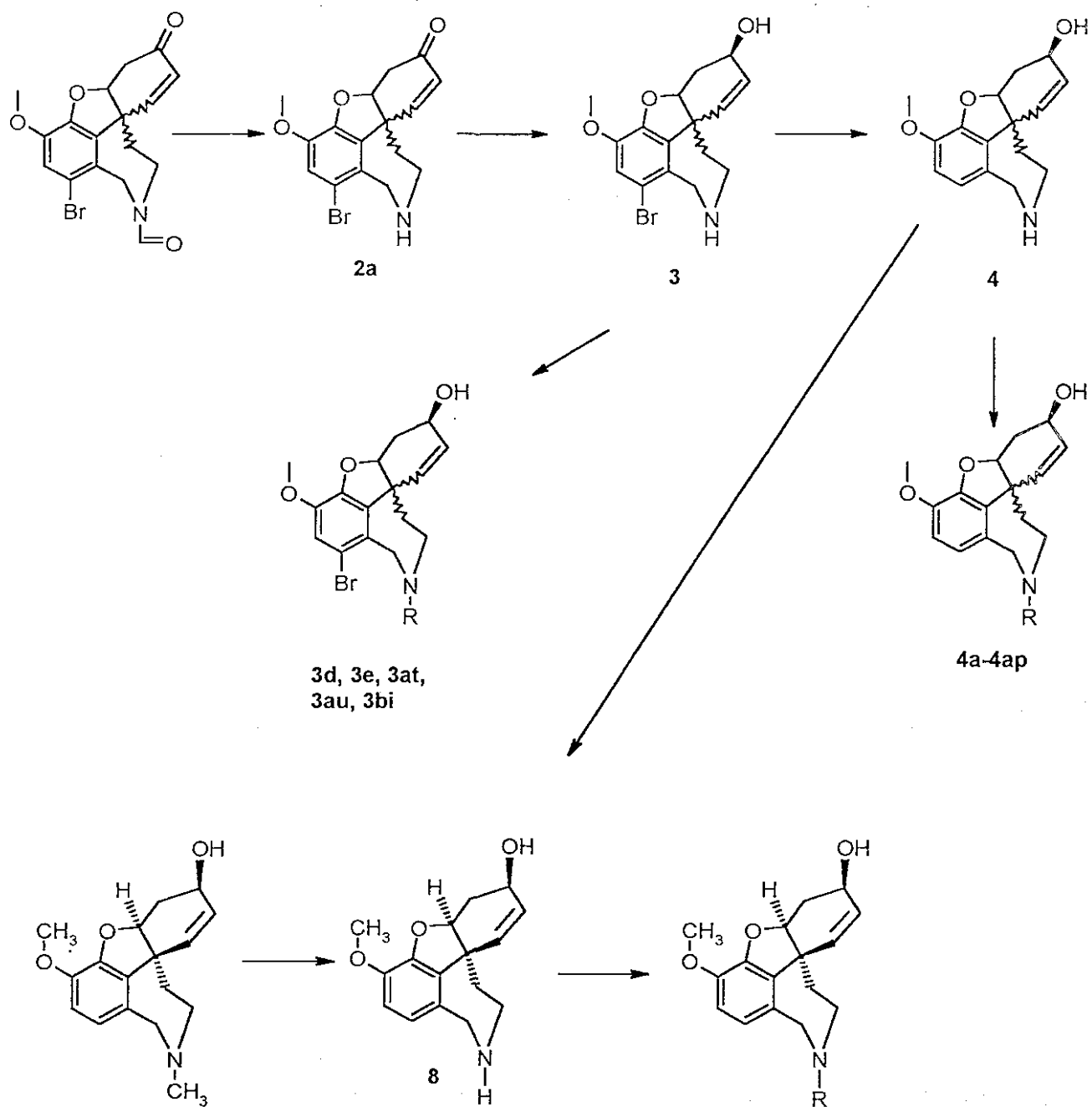
经氯化钙干燥，因此获得无色粉末状富马酸盐(0.694 g, 57.0% 理论值)。将分析量的试样在 2 毫巴和 40℃ 下在五氧化二磷上干燥 8 小时。由母液中获得第二馏份。



计算值： C 65.64 H 6.73 N 2.13

实测值： C 65.83 H 6.72 N 2.10

实施例 8-79 的结构式和表



8a-8ac: (+)-雪花胺衍生物

9a-9e: (1)-雪花胺衍生物

实施例	序号	SPH	批料实验代码	R1
8	3bi	SPH-1218	CB 30	-C(SMe)=NCN
9	4a	SPH-1229	CB 52	-嘧啶-(2-基)

10	4b	SPH-1234	CB 56	-2-Cl-嘧啶-(4-基)
11	4c	SPH-1245	CB 59	-2-NEt ₂ -嘧啶-(4-基)
12	4d	SPH-1244	CB 57	-2-O(CH ₂) ₃ Me ₂ -嘧啶-(4-基)
13	4e	SPH-1230	CB 53	-4,6-Cl-1,3,5-三嗪-(2-基)
14	4f	SPH-1243	CB 58	4,6-二(NEt ₂) ₂ -1,3,5-三嗪 -(2-基)
15	4g	SPH-1228	CB 43	-4,6-OPh-1,3,5-三嗪-(2-基)
16	4h	SPH-1233	CB 51	-4,6-二(O(CH ₂) ₂ NH ₂ -1,3,5- 三嗪-(2-基)
17	4i	SPH-1242	CB 55	4,6-二(O(CH ₂) ₃ Me ₂ -1,3,5- 三嗪-(2-基)
18	4j	SPH-1246	MR 16	-CO-CH ₂ Cl
19	4l	SPH-1214	CB 34	-CO-NHCH(Me) ₂
20	4m	SPH-1221	CB 45	-CO-NHC(Me) ₃
21	4n	SPH-1231	CB 49	-CONHEt
22	4o	SPH-1222	CB 46	-CONH-环己烷
23	4p	SPH-1215	CB 33	-CONHPh
24	4q	SPH-1237	CB 47	-CONH-Ph(4-Cl)
25	4r	SPH-1267	CB 73	-CO-NH-CH(Me)Ph, S-(-)
26	4s	SPH-1232	CB 50	-CONH-2-萘
27	4t	SPH-1211	CB 13	-CSNHMe
28	4u	SPH-1236	CB 48	-CSNHCH ₂ CH=CH ₂
29	4v	SPH-1259	HM 59	-C(COOMe)=CHCOOMe
30		SPH-1196	TK 36-2	-(CH ₂) ₃ -(2-(4-F-苯基)-2,5- 二氮杂二环[2.2.1]庚烷)-5- 基)
31	4x	SPH-1219	CB 36	-CH=C(CN) ₂
32	4y	SPH-1278	HM 60	CH=C(COOMe) ₂
33	4z	SPH-1264	HM 58	-CH=CHCOCH ₂ OEt

34	4ac	SPH-1248	MR 7	-CH ₂ -COOEt
37	4af	SPH-1116	Ja 6-2	-(CH ₂) ₂ -NH ₂
40	4ai	SPH-1217	CB 28	-(CH ₂) ₂ -COOEt
41	4aj	SPH-1277	HM 57	-(CH ₂) ₂ -COOC(Me) ₃
42	4ak	SPH-1262	MR 14	-(CH ₂) ₂ -CONHCHMe ₂
43	4ab	SPH-1102	TK 72/5	-CH ₂ -CH=CH ₂
43	4al	SPH-1249	MR 13	-(CH ₂) ₂ -CONHCHMe ₃
44	4am	SPH-1216	CB 35	-(CH ₂) ₂ -CN
45	4an	SPH-1220	CB 41	-(CH ₂) ₃ -OH
46	4aa	SPH-1103	TK 74/3	-Bn
46	4ao	SPH-1235	CB 42	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
47	4ap	SPH-1107	TK 94/3	-(CH ₂) ₃ -N-吡啶
48	8a	SPH-1280	CB 98	-Ph
49	8b	SPH-1282	CB 100	-噻吩-2-基
50	8c	SPH-1327	WO 2	-(N-苯甲酰基)-4-吡啶
51	8e	SPH-1296	CB 147	-COOPh
52	8f	SPH-1328	CB 161	-C(=S)OPh
53	8g	SPH-1292	CB 112	-Fmoc
54	8h	SPH-1326	CB 171	-CO-(CH ₂) ₂ -CH=CH ₂
55	8i	SPH-1268	CB 78	-CONH ₂
56	8j	SPH-1287	HM 109	-CSNHMe
57	8k	SPH-1269	CB 85	-CO-NHCH(Me) ₂
58	8l	SPH-1270	CB 86	-CO-NHC(Me) ₃
59	8m	SPH-1266	CB 75	-CONH-Ph(2-CF ₃)
60	8n	SPH-1272	CB 81	-C(SMe)=NCN
61	8o	SPH-1289	HM 117	-CH ₂ -环丙烷
63	8r	SPH-1295	BM 1	-CH ₂ -CN
64	8s	SPH-1314	DD 18	-CH ₂ -CO-(2-苯基-2,5-二氮杂 二环[2.2.1]庚烷)-5-基)

65	8t	SPH-1311	BM 4	-(CH ₂) ₂ -NH ₂
66	8u	SPH-1117	Ro21 CB120	-(CH ₂) ₂ -N-吗啉
67	8v	SPH-1329	DD 26	-(CH ₂) ₂ -(2-苯基-2,5-二氮杂 二环[2.2.1]庚烷)-5-基)
68	8w	SPH-1276	CB 89	-(CH ₂) ₂ -COOH
69	4ae	SPH-1096	TK 81/3	-(CH ₂) ₂ -OH
69	8x	SPH-1271	CB 87	-(CH ₂) ₂ -COOC(Me) ₃
70	8z	SPH-1315		-(CH ₂) ₃ -OH
71	8aa	SPH-1213	TK 96/3	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂
72	4k	SPH-1104	Ro 20	CO(CH ₂) ₁₄ Me
72	8ab	SPH-1286	HM 113	-(CH ₂) ₃ -N-吡啶
73	4ad	SPH-1099	TK 80-3	-CH ₂ -CN
73	8ac	SPH-1312	DD 24	-(CH ₂) ₃ -(2-(4-F-苯基)-2,5- 二氮杂二环[2.2.1]庚烷)-5- 基)
74	4ag	SPH-1098	Ro 11	-(CH ₂) ₂ -N-吗啉
75	9a	SPH-1284	DD 10	-CO-NHCH(Me) ₂
76	9b	SPH-1283	DD 9	-CO-NHC(Me) ₃
77	9c	SPH-1118	Ro 22	-(CH ₂) ₂ -N-吗啉
78	9d	SPH-1330	RMA-15	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂
79	9e	SPH-1333	RMA 14	-(CH ₂) ₃ -N-吡啶

实施例 8

步骤 1

(6R)-1-溴-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并
[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-酮 (2a)

将水(660 ml)和浓盐酸(400 ml)加入 (6R)-5,6,9,10,11,12,1-溴代
-3-甲氧基-6-氧-4aH-六氢-苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂
草-11(12H)-甲醛 (2) (100.0 g, 0.26 mol) 于甲苯(2.6 升)的搅拌溶液

中。在搅拌下，将反应混合物回流沸腾 48 小时。过滤出沉淀，并用水洗涤 (3 x 500 ml)。分离出水合物相，并将有机相用水萃取 (3 x 500 ml)。将沉淀物与合并的水合物的水溶液一起加热，并热过滤。用 30% 的氢氧化钠将该溶液调节至 pH = 12。过滤沉淀，并干燥 (50°C/50 毫巴) 以获得 64.5 g (70%) 标题化合物 (2a)，其熔点约是 228-231°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.94 (dd, $J_1 = 10.3$, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.80 (dt, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 194.3 (s), 146.9 (s), 143.8 (s), 135.3 (d), 130.6 (s), 129.3 (s), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.8 (s), 87.9 (d), 56.3 (t), 55.9 (q), 51.8 (t), 49.0 (s), 37.2 (t), 33.0 (t). 分析值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

步骤 2:

(6R)-1-溴-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并 [3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (3)

在 -10°C 下，将 L-selectride 溶液 (1 M, 276 ml, 0.276 mol) 加入 (6R)-1-溴-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH[1]苯并呋喃并 [3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-酮 (2a) (64.5 g, 0.184 mol) 于干燥 THF (1.3 升) 的溶液中。在 -10 至 -5°C 下搅拌 30 分钟之后，用 MeOH (80 ml) 使反应混合物水解，并蒸发浓缩。将获得的残余物溶解在 2N 盐酸中，并在室温下搅拌 18 小时。用浓氨将该溶液调节至 pH = 9，并用 EtOAc (3 x 500 ml) 萃取，将合并的有机层用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 以获得 55.9 g (90.6%) 产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.85 (s, 1H), 6.05 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.48 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.05 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.25 (m, 1H),

1.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.85–1.65 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 145.8 (s), 144.0 (s), 134.1 (s), 131.6 (s), 127.9 (d), 126.8 (d), 115.5 (d), 113.0 (s), 88.4 (d), 61.7 (d), 56.0 (q), 52.7 (t), 49.3 (s), 46.6 (t), 29.7 (t).

步骤 3:

(6R)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇(= (+/-)降雪花胺) (4)

将活性锌 (89.0 g, 1.36 mol) 和氯化钙 (44.0 g, 0.40 mol) 加入 (6R)-1-溴-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (3) (20.0 g, 56.8 mmol) 于 50% EtOH (1000 ml) 的溶液中。将反应混合物回流沸腾 18 小时, 并在硅藻土上过滤。蒸发浓缩滤液, 将残余物用 2N 盐酸 (500 ml) 稀释, 并用 EtOAc (3 x 400 ml) 萃取。用浓氨调节含水相的 pH 值高于 8.5 并用 CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) 和用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (3 x 100 ml) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (200 ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发浓缩以获得 12.3 g (79.0%) 化合物 4: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 15.7$, 1H), 2.10–1.63 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9 (q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t). 分析值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

步骤 4:

(6R)-1-溴代-N¹¹-氟基-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)硫代亚胺酸甲酯 (3bi)

将 0.21 g, 1.4 mmol) N-氟基二硫代亚胺酸二甲酯 (0.21 g, 1.4 mmol) 加入 (+/-)-降雪花胺 (0.5 g, 1.4 mmol) 于 EtOH:DMF = 4:1 (20 ml) 的

溶液中。将该反应化合物在回流下沸腾 4 天, 并蒸发浓缩。将残余物在 EtOH 中结晶以获得 0.25 g (41.7%) 化合物 3bi: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.90 (s, 1H), 6.05 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.62 (b, 1H), 4.36 (d, $J = 16.5$, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.92 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 146.3 (s), 145.0 (s), 132.7 (s), 129.0 (s), 125.4 (d), 125.2 (d), 125.2 (s), 116.0 (d), 114.3 (d), 88.0 (d), 61.3 (d), 56.1 (q), 55.0 (t), 49.6 (t), 48.6 (s), 29.4 (t), 16.1 (q). Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.85$ EtOH) C, H, N.

实施例 9:

(6R)-3-甲氧基-11-(2-嘧啶基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef[2]苯并氮杂草-6-醇 (4a)

将 2-氯嘧啶 (0.21 g, 1.8 mmol) 和碳酸氢钠 (0.61 g, 7.2 mmol) 加入 (+/-)-降雪花胺 (0.5 g 1.8 mmol) 于 EtOH (30 ml) 的溶液中。将该反应混合物在回流下沸腾 2 天并浓缩。将残余物用水 (30 ml) 稀释, 并用 EtOAc (3 x 20 ml) 萃取。将合并的有机萃取物用食盐溶液 (20 ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发浓缩以获得 0.51 g (80.8%) 的化合物 4a: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d) δ 7.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 16.0$, 1H), 4.09 (b, 1H), 3.94 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d) δ 159.5 (s), 156.7 (2), 145.5 (s), 142.8 (s), 131.6 (s), 128.9 (s), 126.8 (d), 126.1 (d), 120.8 (d), 109.9 (d), 108.8 (d), 86.8 (d), 61.3 (d), 54.8 (q), 50.2 (t), 47.3 (s), 47.4 (t), 34.6 (t), 29.2 (t). 分析值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.15$ EtOH) C, H, N.

实施例 10:

类似于实施例 9 制备 (6R)-11-(2-氯-4-嘧啶基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4b)。反应时间 40 小时,产率 0.62 g (88.6%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.05 (b, 2H), 5.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.58 (b, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.18 (b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 1.87 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 160.5 (s), 158.4 (s), 157.0 (s), 145.0 (s), 144.1 (s), 132.2 (s), 128.2 (d), 127.8 (s), 126.6 (d), 126.1 (d), 111.0 (d), 107.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 53.8 (t), 48.3 (s), 46.0 (t), 34.9 (t), 29.6 (t).

实施例 11:

(6R)-11-(2-二乙基氨基)-4-嘧啶基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4c)。

将 0.1 g (1.30 mmol) 氢氧化钾加入化合物 4b (0.5 g, 1.30 mmol) 于二乙胺 (6 ml, 57.6 mmol) 的溶液中。将该反应混合物在回流下沸腾 22 小时,并蒸发浓缩。将残余物用饱和碳酸钾溶液 (30 ml) 稀释,并用 EtOAc (3 x 20 ml) 萃取。将合并的有机相用食盐溶液 (20 ml) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发浓缩。闪蒸色谱法获得 0.21 g (38.5%) 化合物 4c。下面仅描述不同的 NMR 信号: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.97 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H), 1.34 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 36.3 (t), 14.0 (q)。

实施例 12:

(6R)-11-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-4-嘧啶基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇(4d): 制备方法类似于实施例 11。反应时间 2 小时,产率 0.16

g (41.0%)。仅描述不同的 NMR 信号: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 4.34 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.00 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) 65.0 (t), 56.3 (t), 45.2 (q), 27.0 (t)。

实施例 13:

(6R)-11-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4e): 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (0.66 g, 3.7 mmol) 于丙酮(16 ml)中的溶液倾倒入冰水 (35 ml) 中, 并在 0℃ 下将一少部分加入 (+/-)-降雪花胺(1.0 g, 3.7 mmol) 中。在加入 2N-氢氧化钠(2 ml)之后, 将反应混合物在回流下沸腾 40 小时。将含水相用 EtOAc (3 x 30 ml) 萃取。将合并的有机相用食盐溶液(30 ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并蒸发浓缩, 获得 0.90 g (59.5%) 化合物 4e: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.02 (b, 2H), 5.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 16.0$, 1H), 4.50 (b, 1H), 4.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.90 (m, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 207.0 (s) 171.2 (s), 163.7 (s), 146.2 (s), 143.9 (s), 132.3 (d), 129.5 (s), 127.6 (s), 126.7 (d), 121.5 (d), 110.8 (d), 88.0 (d), 61.7 (d), 55.7 (q), 51.8 (t), 48.2 (s), 43.4 (t), 35.9 (t), 29.7 (t)。

化合物 4f-4i 包括如 4e 的基本的雪花胺骨架, 仅在氮取代基上不同。因为雪花胺核的质子和碳信号无明显不同, 所以下面描述氮取代基的 NMR 信号。

实施例 14:

(6R)-11-(4,6-双-(二乙基氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4f): 将化合物 4e (0.30 g, 0.71 mmol) 于 40 ml 丙酮的溶液

倾倒入 100 ml 冰水中，并在 0°C 下，加入二乙胺 (5.7 ml, 54.7 mmol) 于丙酮 (10 ml) 的溶液。将该反应混合物在回流下沸腾 2 小时，然后倾倒入 200 毫升冰水中。将含水相用 3 x 100 ml EtOAc 萃取。将合并的有机相用食盐溶液 (100 ml) 洗涤，经硫酸钠干燥并蒸发浓缩。闪蒸色谱法获得 0.17 g (47.8%) 化合物 4f: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.54 (m, 8H), 1.18 (m, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 41.7 (t), 13.4 (q)。

实施例 15:

(6R)-11-(4,6-二苯氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4 g): 将 6.5 g (18.3 mmol) 2,4,6-三苯氧基-1,3,5-三嗪加入 (+/-)-降雪花胺 (1.0 g, 3.74 mmol) 于二噁烷 (60 ml) 的溶液中。将该反应混合物在回流下沸腾 20 小时。过滤出沉淀物并用二噁烷洗涤。通过蒸发浓缩滤液，闪蒸色谱法获得 0.91 g (45.9%) 化合物 4g: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42-7.03 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.1 和 162.3 (s), 138.3 和 138.1 (d), 134.6 (d), 131.3 和 130.8 (d)。

实施例 16:

(6R)-11-(4,6-双-(2-氨基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4H): 根据实施例 11 中描述的步骤制备该化合物，其中反应时间是 3 小时。获得 0.15 g (67.9%) 化合物 4H。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.64 (m, 4H), 3.42 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 61.3 (t), 42.1 (t)。

实施例 17:

(6R)-11-(4,6-双-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4i)。根据实施例 11 中描述的方法制备化合物 4i，其反应时间是 3 小时，产率是 0.16 g (59.5%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.12 (q, J = 6.0

Hz, 4H), 2.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 12H), 1.29 (m, 8H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 65.6 (t), 56.0 (t), 45.2 (q), 29.2 (t).

实施例 18:

2-氯-1-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)-1-乙酮 (4j): 将 0.82 g 氯乙酰氯 (7.3 mmol) 和 0.81 g (8.0 mmol) 三乙胺加入 (+/-)-降雪花胺 (2.0 g, 7.3 mmol) 于干燥 TRF (100 ml) 的溶液中。将该反应混合物在回流下沸腾 3 小时。并蒸发浓缩。将残余物用 2N 盐酸 (100 ml) 稀释, 并用 EtOAc (3 x 75 ml) 萃取。将含水相用浓氨调节至 $\text{pH} > 8.5$, 并用 3 x 75 ml CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相用食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发浓缩。闪蒸色谱法获得 0.20 g (7.7%) 化合物 4j: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6.78 (b, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.32-4.01 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.90 (m, 3H), ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 166.0 (s), 146.2 (s), 144.9 (s), 132.3 (d), 128.3 (s), 127.3 (s), 126.0 (d), 120.2 (d), 111.2 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.8 (t), 48.1 (s), 45.5 (t), 41.4 (t), 35.4 (t), 29.6 (t).

实施例 19:

(6R)-6-羟基- N^{11} -异丙基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H) 甲酰胺 (4l): 根据实施例 11 中描述的步骤获得 0.50 g 化合物 4h, 其中反应时间是 4 小时, 熔点是 $106-108^\circ\text{C}$: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6.68 (dd, $J = 10.3; 8.3$ Hz, 2H), 6.00 (m, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.47 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 16.4$, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (dt, $J = 12.6; 2.0$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 15.7; 3.4$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (dd, $J = 12.3; 3.4$ Hz, 1H), 1.77 m, 1H], 1.07 (dd, $J = 21.8; 6.4$ Hz, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 156.4 (s), 146.8 (s),

144.5 (s), 132.4 (s), 129.0 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 120.1 (d), 111.0 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3 (s), 45.4 (t), 42.4 (d), 36.4 (t), 29.7 (t), 23.3 (q), 23.1 (q). 分析值 ($C_{20}H_{26}N_2O_4$), C, H, N.

化合物 4m-4s 包含如 4l 的雪花胺骨架, 但是在氮取代基方面不同。因为雪花胺核的质子和碳信号相互无明显不同, 所以下面仅给出氮取代基的信号。

实施例 20:

(6R)-N¹¹-叔丁基-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef[2]苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺(4m): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 3 小时, 产率是 0.57 g (85%); 熔点是 204-205°C; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (s, 9H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) 156.4 (s), 50.7 (s), 29.3 (q). 分析值 ($C_{21}H_{28}N_2O_4$) C, H, N.

实施例 21:

(6R)-N¹¹-乙基-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef[2]苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺(4n): 按照实施例 11 的方法, 其中反应时间是 3 小时, 产率是 0.61 g (98%); 熔点是 137-139°C; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 3.14 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 10$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 157.0 (s), 35.6 (t), 15.3 (q).

实施例 22:

(6R)-N¹¹-环己基-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef[2]苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺(4o): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 5 小时, 产率是 0.56 g (79%); 熔点是 225-228°C; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (s, 9H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 48.8 (d), 33.4 (t), 33.2 (t), 25.5 (t), 24.8 (t), 24.6 (t).

实施例 23:

(^{6R})-6-羟基-3-甲氧基-N¹¹-苯基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11-(12H)-甲酰胺 (4p): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 4 小时, 产率是 0.34 g (47%); 熔点是 198-199°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 6.99 (q, J = 4.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.5 (s), 138.7 (s), 128.7 (d), 122.9 (d), 119.7 (d), 分析值 (C₂₃H₂₄N₂O₄, H₂O) C, H, N.

实施例 24:

(6R)-N¹¹-4-氯苯基-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11-(12H)-甲酰胺 (4q): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 5 小时, 产率是 0.16 g (21%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49-6.94 (m, 4H); ¹³C-NMR δ (CDCl₃) 154.1 (s), 139.1 (s), 123.4 (s), 122.9 (d), 119.7 (d).

实施例 25:

(6R)-6-羟基-3-甲氧基-N¹¹-(S)-(-)α-甲基苄基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11-(12H)-甲酰胺 (4r): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 6 小时, 产率是 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 20.0; 12 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.6 和 165.4 (s), 144.5 (s), 128.3 和 128.1 (d), 126.5 和 126.4 (d), 125.9 和 125.5 (d), 46.1 (d), 22.9 和 22.6 (q).

实施例 26:

(6R)-6-羟基-3-甲氧基-N¹¹-(S)-(-) α-甲基苄基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11-(12H)-甲酰胺 (4s): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 6 小时, 产率是 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J

000001

= 6.0 Hz, 2H), 7.43 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 155.4 (s), 134.0 (s), 133.6 (s), 132.5 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 125.9 (d), 125.7 (d), 125.6 (d), 125.6 (d), 121.1 (d).

实施例 27:

(6R)-6-羟基-3-甲氧基- N^{11} -甲基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂萘-11-(12H)-甲酰胺 (4t): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 3 小时, 产率是 0.57 g (99%); 熔点是 219-221°C; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.2$; 4.4 Hz), 1H), 5.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 5.5$, 1H), 4.07 (b, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H); 2.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 20.1$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 182.2 (s), 147.2 (b), 144.9 (s), 132.4 (s), 128.2 (d), 126.6 (s), 126.2 (d), 120.5 (d), 111.3 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.9 (q), 53.7 (t), 50.5 (t), 48.2 (s), 35.6 (t), 32.9 (q) 29.7 (t). 分析值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.05 \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$) C, H, N.

实施例 28:

(6R)-6-羟基-3-甲氧基- N^{11} -烯丙基 1-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂萘-11-(12H)-硫代甲酰胺 (4u): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 5 小时, 产率是 0.47 g (70%); 熔点是 192-194°C; 与 47 结构相同, 仅描述不同的 NMR 信号: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6.85 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.14 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). 分析值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.

实施例 29:

((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11-(12H)-基-富马酸二甲酯 (4v): 根据实施例 11 的方法。将 0.37 g (2.61 mmol) 丁-2-烯二酮酸二甲酯加入(+/-)-降雪花胺 (0.5 g, 1.74 mmol)于 40 ml CH_2Cl_2 的溶液中,并搅拌 20 小时。除去溶剂以获得油状产物,其经闪蒸色谱法获得 0.28 g (39.1%) 化合物 4v。

熔点 112-115°C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.63 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 2H), 6.02 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 2H), 4.77 (b, 1H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, $J = 15.9$, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 3H), 2.68 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 167.6 and 165.7 (s), 153.0 (s), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s), 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 86.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 55.0 (q), 50.2 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.3 (t). 分析值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7$) C, H, N.

实施例 30:

(6R)-11-(3-2-(4-氟)苯基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基-丙基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4w): 根据实施例 11 的方法,其中反应时间是 4 天,产率是 0.14 g (63.0%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H), 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 168.0 和 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 和 127.5 (d), 112.5 和 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 和 56.8 (d), 56.8 和 56.6 (t), 51.8 和 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 和 33.6 (t).

实施例 31:

2-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基亚甲基)-丙二腈 (4x): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 6 小时, 产率是 0.41 g (64.8%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (m, 1H), 6.63 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 2H), 6.02 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, $J = 15.9$, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 3H), 2.68 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 157.2 和 156.8 (d), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s), 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 124.2 (s), 121.8 (d), 116.8 和 116.5 (s), 115.0 和 114.7 (s), 111.2 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.8 (t).

实施例 32:

2-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基亚甲基)-丙二酸二乙酯 (4y): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 21 小时, 产率是 0.46 g (63.3%), 熔点是 145-146°C, 与化合物 4v 结构相同, 仅描述不同的 NMR 信号: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 3.43 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). 分析值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7 \cdot 0.25 \text{ C}_6\text{H}_{14}\text{O}$) C, H, N.

实施例 33:

3-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基-丙烯酸乙酯 (4z): 根据实施例 11 的方法, 其中反应时间是 20 小时, 产率是 0.30 g (46.2%), 熔点是 121-122°C, 与化合物 4v 的结构相同, 仅描述不同的 NMR 信

号: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 1.28 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 169.3 和 167.8 (s), 161.1 (d), 97.5 (d), 59.0 (t), 14.5 和 14.3 (q).

方法 E: 将 (+/-)-降雪花胺 (0.5 g, 1.83 mmol)、0.51 g (3.66 mmol) 碳酸钾、(2.20 mmol) 碘化钠和烷基卤 (2.20 mmol) 于丙酮 (20 ml) 的溶液在回流下沸腾 12 小时, 并蒸发浓缩。将残余物溶解在 30 毫升 2N 盐酸中, 并用 1 x 20 ml AcOEt 萃取。将含水溶液用浓氨调节至 $\text{pH} > 8.5$ 并用 AcOEt (3 x 20 ml) 萃取。将合并的有机提取物用食盐溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸发浓缩并通过 MPLC 纯化。

化合物 4ab-4ah 和 4an-4aq 包括如 4aa 的基本的雪花胺结构, 但是在氮取代基方面不同。因为雪花胺核的质子和碳信号相互无明显不同, 所以下面仅描述氮取代基的 NMR 信号。

实施例 34:

2-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基乙酸乙基酯 (4ac): 根据方法 E, 使用氯乙酸乙酯, 反应时间是 1 小时, 获得 0.48 g 该化合物 (73%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.10 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 170.7 (s), 60.4 (t), 58.0 (t), 14.1 (q).

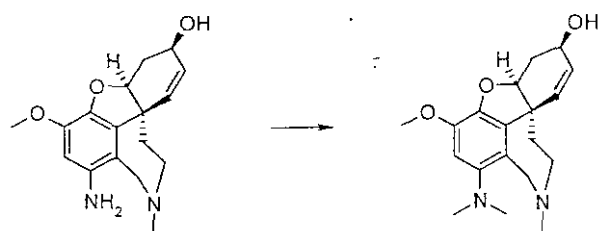
实施例 35:

规则:

在 1 位上取代

直接引入新的取代基

3.2.1.1 [4aS-(4 α a, 6 β , 8aR *)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-1-(N,N-二甲基氨基)-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 1-(N,N-二甲基氨基)-雪花胺 (MH-7)



320 mg (1.06 mmol)

1-氨基雪花胺 (4)

0.50 ml

于2毫升水中的甲酸

0.25 ml

甲醛 (37%)

在磁力的搅拌下, 将溶解在 10 毫升水中的所有试剂一起加热至 70°C。在 4.5 小时之后, 用浓氨水调节至碱性, 其中在黄色溶液中沉淀出白色沉淀物。将反应混合物用乙酸乙酯萃取尽, 将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂。

在硅胶柱 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 1:1$) 上分离产生的物质混合物, 然后借助于球管在高的真空下进行蒸馏。

产率: 0.17 g (0.52 mmol = 49% 理论值) 浅黄色油

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ [330.43]

TLC: $R_f = 0.49$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 1:1$)

熔点: 180°C/0.01 Torr

α_D^{20} [$c = 0.1$, CHCl_3] = -156.36°

FID 号:

^1H : MHEMOF.016, ^{13}C : MHEM1F.002, DEPT: MHEM2F.002

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.57 (s, 1H), 6.08 (dd, $J = 10.3$, 1.0 Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.3$, 4.8 Hz, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.45 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.12 (td, $J = 13.1$, 1.7 Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 14.1$, 3.5 Hz, 1H), 2.72-2.53 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.62 (ddd, $J = 13.6$, 3.8, 2.1 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 147.1 (s), 143.2 (s), 142.0 (s), 133.7 (s), 127.3 (d), 127.2 (d), 124.2 (s), 103.9 (d), 88.3 (d), 62.0 (d), 55.9 (q), 54.4 (t), 54.1 (t), 48.4 (s), 45.7 (q), 44.2 (q), 34.8 (t), 29.8 (t)

实施例 37:

(4aS, 6R, 8aS)-11-(3-氨基乙基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇(4af), 方法 F, 反应剂化合物 4ad, 反应时间 1 小时, 产率 0.31 g (59.2%); 熔点 47-51°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.69 (m, 2H), 1.92 (b, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 51.9 (s), 38.0 (t).

实施例 40:

3-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)丙酸乙基酯 (4ai): 方法 B, 反应时间 4 小时; 产率 0.64 g (47.5%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.15 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.4 (s), 60.3 (t), 57.3 (t), 32.9 (t), 14.1 (q).

实施例 41:

3-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)丙酸叔丁基酯(4aj): 方法 B, 反应时间 5 小时; 产率 0.83 g (60.0%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.0 (s), 80.5 (s), 57.7 (t), 34.2 (t), 28.0 (q). 分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$) C, H, N.

实施例 42:

3-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)- N^{11} -异丙基丙酰胺 (4ak): 方法 B, 反应时间 18 小时, 产率 0.55 g (78.7%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.81 (m, 1H), 2.79 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 2.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H),

1.10 (t, $J = 12.0$ Hz, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 171.4 (s), 56.9 (t), 40.7 (d), 33.2 (t), 22.7 (q).

实施例 43:

3-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)-N1-叔丁基丙酰胺 (4a1): 方法 B, 反应时间 24 小时, 产率 0.37 g (51.2%); ^1H -NMR (CDCl_3) δ 2.76 (t, 6.0 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 171.4 (s), 51.4 (t), 50.3 (s), 33.5 (t), 28.7 (q).

实施例 44:

3-((6R)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)丙腈 (4am): 方法 B, 反应时间 4 小时, 产率 0.53 g (90.6%); ^1H -NMR (CDCl_3) δ 2.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 118.7 (s), 51.6 (t), 46.6 (t), 16.7 (t).

实施例 45:

(6R)-11-(3-羟基丙基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇(4an): 方法 F, 反应剂化合物 4ai, 反应时间 7 小时, 产率 0.21 g (47.7%); ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.77 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 63.9 (t), 57.3 (t), 29.8 (t).

实施例 46:

(6R)-11-(3-氨基丙基)-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4ao): 方法 F, 反应剂化合物 4am, 反应时间 1 小时, 产率 78 mg (52.8%); ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.22 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 51.3 (t),

37.8 (t), 29.3 (t).

实施例 47:

(6R)-11-(3-哌啶-1-基-丙基)-3-甲氧基-5,6,9,10-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (4ap): 方法 E, 反应时间 3 天, 产率 0.36 g (53.2%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.68 (m, 8H), 1.77 (m, 6H), 1.50 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 57.4 (t), 44.1 (t), 49.2 (t), 24.7 (t), 23.4 (t), 23.3 (t).

实施例 48:

步骤 1:

(4a, S, 6R8aS)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, (-)-降雪花胺(8).

方法 1:

将 7.72 g (20.0 mmol) (+)-0,0-二-对甲苯酰酒石酸于 15 毫升甲醇中的溶液滴加到 10.92 g (40.0 mmol) 外消旋降雪花胺 (4) 于 40 ml 甲醇的溶液中, 然后, 用 1 毫升甲醇反复洗涤。将该溶液与晶种混合 (如果没有晶种, 形成晶体可能需几周时间), 并且在 4°C 下放置 2 天。然后, 用玻璃棒充分研磨, 并在 4°C 下再放置 2 至 5 天, 其中一再地用玻璃棒充分研磨。然后, 抽吸出沉淀的盐, 用冰冷的甲醇反复洗涤三次, 并收集到 100 毫升水中。将含水相用浓氨水调节至碱性, 并用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次用量 60 毫升。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 干燥 (Na_2SO_4 , 活性炭), 过滤并蒸发浓缩, 因此获得 2.9 g (37.5% 理论值) 无色晶体状 (-)-降雪花胺 (8)。

方法 2:

将 m-CPBA (过氧化物含量 76%, 15.6 g, 70 mmol) 加入雪花胺 (1) (20.0 g, 70 mmol) 于 CH_2Cl_2 (350 ml) 的溶液中, 并在室温下搅拌该透明溶液 40 分钟。在该阶段, 正如通过 HPLC 测定的, 向 N-氧化物的转化是定量的。然后, 加入 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (9.7 g 35 mmol) 于 MeOH (100

ml) 中的溶液。将该混合物搅拌 20 分钟, 与 2N 盐酸 (200 ml) 混合, 在减压下蒸除挥发性部分 (CH_2Cl_2 和 MeOH), 然后用乙醚 (3 x 100 ml) 洗涤。将含水溶液用浓氨调节至 $\text{pH} > 8.5$ 并用 CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) 和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (3 x 100 ml) 萃取。将合并的有机提取物用食盐溶液 (200 ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并蒸发浓缩以获得结晶产物 (18.2 g, 96%), 该产物由 92:8 的降雪花胺和雪花胺的混合物组成。MPLC ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N} = 98:1.25:0.5$), 16.1 g (84.7%) 降雪花胺 (8): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 15.7$, 1H), 2.10–1.63 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9 (q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t).

步骤 2:

(4a, S, 6R8aS)-3-甲氧基-11-苯基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH[1] 苯并呋喃并[3a,3,2-ef[2] 苯并氮杂萘-6-醇 (8a). 将 0.28 g 苯基硼酸 (7.2 mmol)、0.6 ml 吡啶 (7.2 mmol)、0.67 g 乙酸铜 (3.6 mmol) 和分子筛 (1.0 g) 加入 1.0 g 化合物 8 (-)-降雪花胺于 50 ml CH_2Cl_2 的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 3 天。过滤出沉淀, 并用 3 x 10 ml CH_2Cl_2 洗涤。将滤液用 50 毫升稀释的氨溶液萃取 3 次。将合并的含水相用 3 x 50 ml CH_2Cl_2 萃取, 将有机相用食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 并蒸发浓缩。通过 MPLC 获得 0.33 g (26.4%) 化合物 8a。其熔点是 178–180°C;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.67 (dd, $J_1 = 33.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 2H), 6.05 (b, 2H), 4.66 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.62 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 158.2 (s), 145.9 (s), 144.5 (s), 133.0 (s), 129.4

(s), 128.9 (d), 128.1 (d), 126.9 (d), 126.1 (d), 121.1 (d), 116.0 (d), 111.4 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 57.0 (t), 55.9 (q), 50.6 (t), 48.2 (s), 32.8 (t), 29.9 (t). 分析值 ($C_{22}H_{23}NO_3 \cdot 0.75 H_2O$) C, H, N.

实施例 49:

(4a, S, 6R, 8aS)-3-甲氧基-11-苯硫基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (8b). 类似于化合物 8a 制备该化合物, 反应时间是 3 天, 产率 0.14 g (28.0%). 仅描述与化合物 8a 不同的 NMR 信号: ^1H -NMR ($CDCl_3$) 7.23 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 145.7 (s), 127.6 (d), 126.2 (d), 125.0 (d). 分析 ($C_{20}H_{21}NO_3S$) C, H, N.

实施例 50:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-苯甲酰基-哌啶-4-基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (8c). 在 110℃ 下, 将 1-苯甲酰基-哌啶-4-酮 (0.34 g, 1.7 mmol)、0.47 g 异丙醇钛 (1.7 mmol) 和 3.6 g (1.3 mmol) 化合物 8 融化 30 分钟。在室温下冷却之后, 加入氰基氢硼化钠 (65 mg, 0.9 mmol) 于干燥 EtOH (10 ml) 的溶液, 并将该反应混合物在室温下搅拌 24 小时。在加入 2 毫升水之后, 过滤出沉淀物, 蒸发浓缩滤液, 并将残余物用 20 ml EtOAc 稀释, 并再次过滤。将该透明溶液蒸发浓缩。通过 MPLC 获得 0.24 g (38.8%) 化合物 8c. ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.52-7.31 (m, 5H), 6.65 (b, 2H), 6.08 (m, 2H), 4.64 (b, 1H), 4.22-3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.01-2.62 (m, 5H), 2.10-1.82 (m, 5H), 1.67-1.42 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) 170.1 (s), 145.8 (s), 144.0 (s), 136.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 126.7 (d), 121.6 (d), 111.2

(d), 88.6 (d), 61.9 (d), 55.8 (q), 55.6 (t), 48.3 (t), 30.8 (t), 29.8 (t).

实施例 51:

(4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-羧酸苯酯 (8e): 将 2.5 g 碳酸氢钠 (29.8 mmol) 和 1.84 ml 氯甲酸苯酯 (14.6 mmol) 加入 0.50 g 化合物 8 (1.74 mmol) 于 50 ml CHCl_3 的溶液中。将该混合物剧烈搅拌, 并在回流下沸腾 2 小时, 然后用水 (30 ml) 稀释。分离相。将含水相用 2 x 30 ml CH_2Cl_2 萃取, 并将合并的有机相用 1N 盐酸 (30 ml) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发浓缩以获得粗产物。通过 MPLC (CH_2Cl_2 :MeOH = 99:1) 获得 0.58 g (84.2%) 化合物 8e: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.51-7.04 (m, 5H), 6.82 (dd, $J_1 = 24.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 2H), 6.04 (b, 2H), 4.91 (b, 1H), 4.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.20 (b, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.43-1.90 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 151.3 (s), 146.6 (s), 145.7 (s), 130.5 (s), 130.1 (s), 129.4 (d), 129.3 (d), 125.9 (d), 125.3 (d), 125.0 (d), 121.6 (d), 111.9 (d), 88.3 (d), 62.8 (d), 57.7 (t), 55.9 (q), 53.4 (t), 49.3 (s), 43.3 (t), 32.7 (t).

实施例 52:

(4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-硫代羧甲酸-O-苯酯 (8f): 将 0.24 ml 氯硫羧甲酸酯 (1.74 mmol) 加入 0.50 g 化合物 8 (1.74 mmol) 于 25 ml CHCl_3 的溶液, 并将该反应混合物在氮气下搅拌 1 小时。分离溶剂以产生一种无色油状物, 经闪蒸色谱法获得 0.50 g (71.2%) 化合物 8a: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.48-7.12 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.04 (b, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (m, 2H),

2.51-2.09 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 187.5 和 187.4 (s), 153.8 和 153.7 (s), 146.7 和 146.6 (s), 145.8 和 145.7 (s), 131.3 和 130.6 (s), 130.2 和 129.5 (s), 129.2 和 129.1 (d), 126.0 和 125.9 (d), 125.0 和 124.9 (d), 122.7 和 122.6 (d), 121.6 和 120.4 (d), 115.3 (d), 112.0 (d), 84.4 和 84.2 (d), 63.1 和 62.9 (d), 55.9 (q), 51.5 (t), 49.5 和 49.3 (s), 47.8 (t), 36.9 (t), 33.1 (t).

实施例 53:

(4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-羧酸-9-H-苄-9-基甲酯(8g): 将 0.5 g 9-苄基甲氧基羧基氯 (20 mmol) 加入 0.5 g 化合物 8 (1.8 mmol) 和 2.5 ml 三乙胺(1.8 mmol)于 20 ml CH_2Cl_2 的溶液中, 并在室温下搅拌 30 分钟。将该反应混合物蒸发浓缩, 将残余物用 80 ml 2N 盐酸稀释, 并用 5 x 50 ml CH_2Cl_2 萃取。将有机相合并, 用食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 并蒸发浓缩以获得 0.88 g (99.2%) 化合物 8g。熔点 76-79°C; $\alpha_D = -33.0^\circ$; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.72 (dd, $J = 13.5; 5.0$ Hz, 1H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.69 (dd, $J = 13.5; 5.0$ Hz, 1H), 3.20-3.45 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.35 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 5.78-6.05 (m, 2H), 6.22-6.82 (m, 2H), 7.19-7.82 (m, 8H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 155.1 (s), 144.4 (s), 144.0 (s), 141.4 (s), 134.0 (s), 129.1 (s), 128.1 (s), 128.0 (d), 127.6 (d), 126.4 (d), 124.9 (d), 124.7 (d), 121.0 (d), 119.9 (d), 111.1 (d), 88.3 (d), 66.9 (t), 61.9 (d), 56.0 (q), 51.5 (t), 48.3 (s), 47.3 (d), 45.9 (t), 36.4 (t), 29.7 (t).

实施例 54:

1-((4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)戊-4-烯-1-酮

(8h): 在 0℃ 下, 将 0.97 ml (5.1 mmol) 戊-4-烯酸酐加入 1.0 g 化合物 8 (3.7 mmol) 和 0.51 ml (3.7 mmol) 三乙胺于 40 ml CH₂Cl₂: MeOH = 5:2 的溶液中, 并将其搅拌 20 分钟。将该反应混合物用 20 ml CH₂Cl₂ 稀释, 用 2 x 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取。将合并的含水相用 2 x 40 ml CH₂Cl₂ 萃取, 将合并的有机相用食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 并蒸发浓缩以获得 1.24 g (95.3%) 化合物 8h: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.66 (b, 2H), 5.98 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (t, J = 17.7 Hz, 1H), 2.76-2.15 (m, 5H), 1.92 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171.7 (s), 146.8 (s), 144.6 (s), 137.3 (d), 132.4 (s), 128.1 (s), 128.0 (d), 126.3 (d), 120.3 (d), 114.9 (d), 111.0 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.7 (t), 48.2 (s), 44.6 (t), 35.7 (t), 33.2 (t), 29.7 (t), 28.8 (t).

实施例 55:

1-((4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺 (8i): 将 0.5 g 化合物 8 (1.8 mmol) 于 25 ml 水的悬浮液用 2N 盐酸调节至 pH=3, 并加入 0.23 g (3.6 mmol) 氰化钠。将该反应混合物在室温下搅拌 25 小时, 然后用浓氨调节至 pH 大于 8.5, 最后用 3 x 20 ml CH₂Cl₂ 萃取。将合并的含水相用食盐溶液萃取, 经硫酸钠干燥, 并蒸发浓缩。通过 MPLC (CHCl₃ : MeOH(NH₃) = 95:5) 获得 0.38 g (66%) 化合物 8i: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.67 (dd, J = 12.8; 8.1 Hz, 2H), 6.00 (dd, J = 15.1; 10.4 Hz, 2H), 4.68 (b, 1H), 4.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.41 (b, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 158.1 (s), 146.8 (s), 144.5 (s), 132.3 (s), 128.6 (s), 128.0 (d), 126.2

(d), 120.3 (d), 111.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 51.9 (t), 48.3 (s), 45.6 (t), 36.3 (t), 29.7 (t).

实施例 56:

(4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-N¹¹-甲基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-硫代甲酰胺 (8j): 根据实施例 ... 制备, 反应时间是 4 小时, 产率 1.02 g (88%); 熔点 229-230°C, ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 与化合物 4t 的相同。分析值 C₁₈H₂₂N₂O₃S. 0.2 CH₃C₆H₅ C, H, N.

实施例 57:

(4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-N¹¹ 异丙基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺 (8k): 方法 A, 反应时间 3 小时, 产率 1.86 g (71%); ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 与化合物 4i 相同。

实施例 58:

(4a, S, 6R, 8aS)-N¹¹-叔丁基-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺 (8l): 方法 A, 反应时间 3 小时, 产率 1.63 g (60%); 熔点 106-108°C; ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 与化合物 4m 相同。

实施例 59:

(4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲基-N¹¹-2-三氟甲基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺 (8m): 方法 A, 反应时间 5 小时, 产率 0.60 g (59%);

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.02 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153.6 (s), 137.6 (s), 127.6 (d); 126.1 (d), 123.0 和 117.8 (s), 122.3 (d), 119.8 (s), 111.3 (d).

实施例 60:

(4a, S, 6R, 8aS)-N¹¹-氰基-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-硫代亚胺酸甲基酯 (8n). 同化合物 3bi 描述的那样制备该化合物, 反应时间 3 天, 产率 0.90 g (33.2%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.72 (m, 2H), 5.98 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.14 (b, 1H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.99 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.9 (s), 131.7 (s), 128.7 (d), 125.8 (s), 125.5 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 51.2 (t), 49.7 (t), 47.9 (s), 29.6 (t), 16.1 (q).

实施例 61:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-(环丙基甲基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇(8o): 按照实施例 E 的方法制备, 反应时间 36 小时, 产率 0.12 g (29.0%); 与 4aa 的骨架相同, 仅描述不同的 NMR 信号。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.53 (d, J = 12 Hz, 2H), 0.11 (d, J = 6 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 57.2 (t), 9.8 (d), 4.7 (t), 4.1 (t).

实施例 63:

3-((4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-基) 桥亚乙基腈 (ethanonitrile) (8r): 制备方法同实施例 E, 反应时间 2 小时, 产率 1.67 g (61.1%); 熔点 169-171°C; ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 同化合物 4ad. 分析值 (C₁₈H₂₀N₂O₃·0.67 H₂O) C, H, N.

实施例 64:

1-(2- 苯 基 -2,5- 二 氮 杂 二 环 [2.2.1] 庚 烷 -5-基)-2-((4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-基)-1-乙酮(8s): 制备方法同实施例 E, 反应时间 3 天, 产率 0.68 g (37.8%); 熔点 85-89°C; $\alpha_D = -169.3^\circ$, 与 4aa 的骨架相同, 仅描述不同的 NMR 信号: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H), 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 168.0 的 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 (d), 127.5 (d), 112.5 (d), 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 和 56.8 (d), 56.8 和 56.6 (t), 51.8 和 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 和 33.6 (t)。分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.33 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

实施例 65:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-(3-氨基乙基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇 (8t): 根据实施例 F 制备, 反应剂是化合物 8r; 反应时间 18 小时, 产率 1.01 g (66.1%); 熔点 72-75°C; $\alpha_D = -71.58^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 同化合物 4af。分析值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.65 \text{ EtOH} \cdot 0.05 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

实施例 66:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-(2-吗啉-4-基-乙基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇 (8u): 根据实施例 E 制备, 反应时间 2 天, 产率 1.77 g (63.6%); 熔点 101-104°C; $\alpha_D^{20} = -110.9^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 同化合物 4ag。分析值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.15 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

实施例 67:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-(2-苯基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基-乙基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1] 苯并呋喃并

[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇 (8v): 根据实施例 F 制备, 反应剂是化合物 8s, 反应时间 30 分钟, 产率 0.26 g (50.8%); 熔点 72-75°C; $\alpha_D^{20} = -131.6^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 同化合物 4ah, 分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.35 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5 \text{ Et}_3\text{N}$) C, H, N.

实施例 68:

3-((4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并咪唑并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-基) 丙酸 (8w): 将 8w (0.5 g, 1.25 mmol) 于 CH_2Cl_2 (20 ml) 的溶液加入三氟乙酸 (5 ml) 中。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 获得 0.37 g (64.5%) 8w 的浓缩物: 骨架同 4aa, 仅描述不同的 NMR 信号: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.95 (b, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

实施例 69:

3-((4a, S, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并咪唑并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-丙酸叔丁基酯 (8x): 方法 B, 反应时间 6 小时, 产率 0.74 g (53.2%); $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 同化合物 4aj.

实施例 70:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-(3-羟基丙基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1] 苯并咪唑并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇 (8z): 方法 E, 反应时间 4 天, 产率 0.32 g (56.7%); $\alpha_D = 90.0^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 同化合物 4an.

实施例 71:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-((3-二甲氨基基) 丙基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1] 苯并咪唑并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇 (8aa): 方法 E, 反应时间 24 小时, 产率 0.45 g (51.6%);

骨架同 4aa, 仅描述不同的 NMR 信号。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 55.6 (t), 53.4 (t), 45.0 (q); 25.3 (t).

实施例 72:

(4a, S, 6R, 8aS)-3-甲氧基-11-(3-哌啶-1-基-丙基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (8ab): 方法 E, 反应时间 3 天, 产率 1.77 g (54.7%); 熔点 $84-92^\circ\text{C}$; $\alpha_{\text{D}_{20}} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 同化合物 4an. 分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$) C, H, N.

实施例 73:

(4a, S, 6R, 8aS)-11-(3-2-(4-氟)苯基-2, 5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基-丙基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (8ac): 方法 E, 反应时间 4 天, 产率 1.77 g (59.3%); 熔点 $84-92^\circ\text{C}$; $\alpha_{\text{D}_{20}} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 等同于化合物 4aq. 分析值 ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{Et}_3\text{N}$) C, H, N.

实施例 74:

(4a, R, 6S, 8aR)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, (+) 降雪花胺 (9) 的制备和描述同 8: 产率 5.35 g (74.2%); $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 同化合物 8.

实施例 75:

(4a, R, 6S, 8aR)-6-羟基- N^{11} -异丙基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺 (9a): 方法 A, 反应时间 3 小时; 产率 1.03 g (79%); $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 等同于化合物 41.

实施例 76:

(4a, R, 6S, 8aR)-N¹¹-叔丁基-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-甲酰胺(9b): 方法 A, 反应时间 3 小时; 产率 0.85 g (63%); ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 同化合物 4m。

实施例 77:

(4a, R, 6S, 8aR)-3-甲氧基-11-(2-吗啉-4-基-乙基)-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇(9c): 方法 E, 反应时间 2 天; 产率 0.12 g (53.2%); ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 同化合物 4ag。

实施例 78:

(4a, R, 6S, 8aR)-11-((3-二甲氨基基)丙基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇(9d): 方法 E, 反应时间 22 小时; 产率 0.19 g (44.6%); ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 同化合物 8aa。

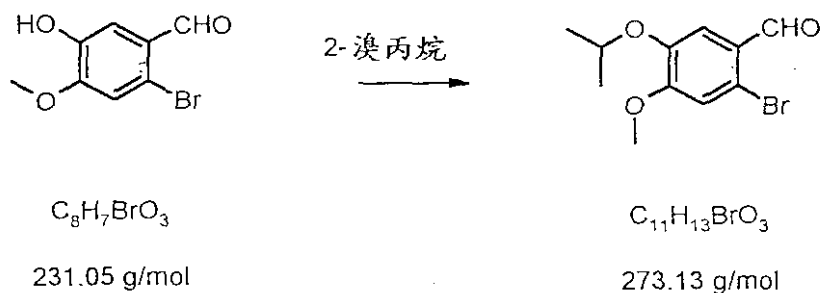
化合物 79:

(4a, R, 6S, 8aR)-11-(3-哌啶-1-基-丙基)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇(9e): 方法 E, 反应时间 20 小时; 产率 0.33 g (75.0%); ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 同化合物 4ap。

实施例 80:

步骤 1:

2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯甲醛



在 60℃ 下, 将 2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (100.0 g, 433 mmol), 2-溴丙烷 (160.0 g, 1.30 mol) 和碳酸钾 (300 g, 2.16 mol, 无水, 新研磨的) 在乙腈 (1200 ml) 中搅拌 48 小时。

将反应混合物过滤, 在旋转式气化器中蒸除溶剂, 并将残余物分散在水 (800 ml) 和乙醚 (800 ml) 之间。将含水相用乙醚 (2 x 300 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (2 x 500 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 500 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将在蒸除溶剂之后获得的残余物从甲醇 (500 ml) 中再结晶出。在这种情况下, 获得浅红色晶体状产物 (98.1 g, 83%)。

熔点: 75-76℃

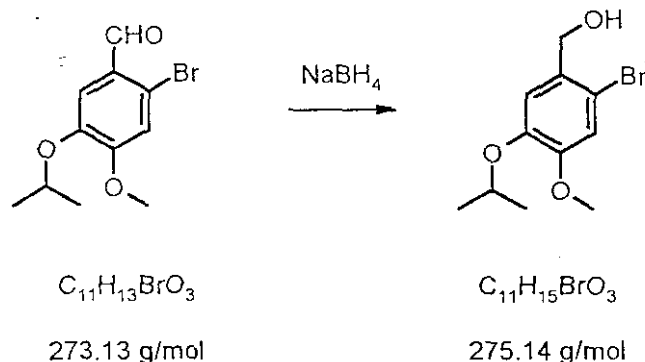
TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 3:1, $R_f = 0.75$

^1H NMR (CDCl_3): δ 10.13 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.61 (septet, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 190.8 (d), 15.6 (s), 147.1 (s), 126.4 (s), 120.0 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 21.8 (q)

步骤 2:

2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯甲醇



在 15℃ 下，将 2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯甲醛 (6.0 g, 22.0 mmol) 在 15 分钟内加入 氢硼化钠 (1.67 g, 44.1 mmol) 于无水乙醇 (60 ml) 的悬浮液中，并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。

将在蒸除溶剂之后剩余的残余物分散在饱和碳酸氢钠溶液 (60 ml) 和乙醚 (100 ml) 之间。将含水相用乙醚 (3 x 40 ml) 萃取，将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (1 x 100 ml)、水 (1 x 100 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。在旋转式气化器中蒸除溶剂之后，获得无色晶体状产物 (5.575 g, 95)。

熔点: 67-69℃

TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4:1, $R_f = 0.25$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.00 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.50 (七重峰, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 150.1 (s), 146.5 (s), 131.8 (s), 116.1 (s), 115.9 (d), 112.6 (s), 71.7 (t), 64.3 (d), 56.0 (q), 21.8 (q)

MT-44 JOS 1693

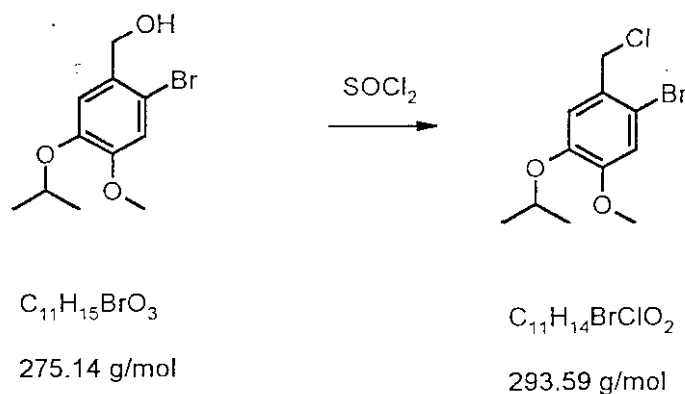
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$

计算值: C, 48.02; H, 5.50

实测值: C, 48.11; H, 5.29

步骤 3:

1-溴-2-(氯甲基)-5-甲氧基-4-(1-甲基乙氧基)-苯



将于无水 CH_2Cl_2 (10 ml) 中的亚硫酸二氯 (20 ml) 在 10 分钟内滴加到于无水 CH_2Cl_2 (60 ml) 中的 2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基) 苯甲醇 (5.63 g, 20.5 mmol) 中, 并在室温下搅拌 90 分钟。

将在旋转式气化器中蒸除溶剂之后剩余的残余物分散在乙醚 (100 ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (100 ml) 之间, 将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (1 x 100 ml)、水 (1 x 100 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并在旋转式气化器中蒸除溶剂。在这种情况下, 获得无色晶体状产物 (5.72 g, 95%)。

熔点: 68-70°C

TLC: 石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1, $R_f = 0.9$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.51 (七重峰, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 151.2 (s), 146.8 (s), 128.5 (s), 117.7 (s), 116.1 (d), 114.8 (s), 71.9 (t), 56.2 (d), 64.4 (q), 21.9 (q)

MT-45 JOS 1760

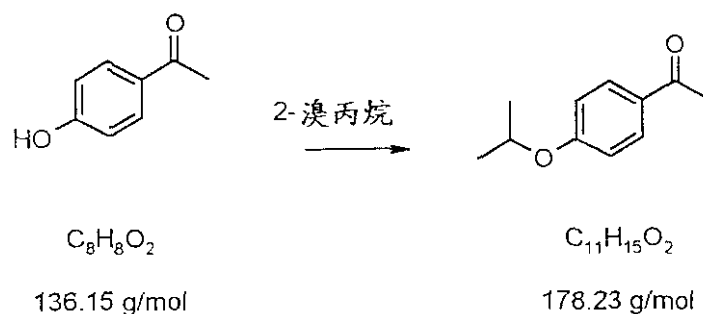
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$

计算值: C, 71.16; H, 8.53

实测值: C, 70.90; H, 8.28

步骤 4:

1-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]乙酮



在 60℃ 下，将 1-(4-羟基苯基)乙酮 (12.7 g, 93.2 mmol)、2-溴丙烷 (57.3 g, 466 mmol) 和碳酸钾 (62.2 g, 466 mmol, 无水, 新研磨的) 在无水瓶 (150 ml) 中搅拌 24 小时。

将反应混合物过滤，在旋转式蒸发器中蒸除溶剂，并将残余物分散在水 (200 ml) 和乙醚 (200 ml) 之间。将含水相用乙醚 (2 x 80 ml) 萃取，将合并的有机相用水 (2 x 100 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。在这种情况下，在蒸除溶剂之后，获得无色晶体状产物 (16.8 g, 99%)。

熔点: 36-80℃

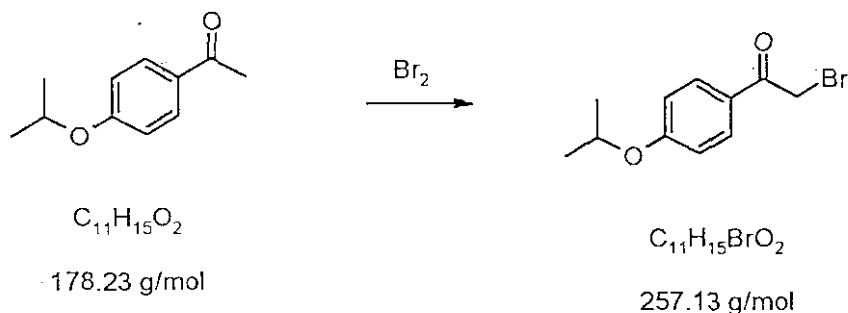
TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4:1, $R_f = 0.5$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.63 (七重峰, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.7 (s), 161.9 (s), 130.5 (d), 129.8 (s), 115.0 (d), 70.0 (d), 26.2 (q), 21.8 (q)

步骤 5:

2-溴-1-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]乙酮



在 1 小时内, 将于无水二噁烷 (70 ml)/无水乙醚 (100 ml) 中的溴 (11.7 g, 73.5 mmol) 滴加到 1-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]乙酮 (10.0 g, 56.0 mmol) 于无水二噁烷 (100 ml) 的溶液中, 并室温下搅拌 2 小时。在该反应混合物中加入于水 (100 ml) 中的亚硫酸钠 (5.0 g), 分离相, 并将含水相用乙醚 (3 x 100 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (2 x 100 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 150 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠 / 活性炭), 过滤, 并在 -20°C 下, 将蒸除溶剂后获得的残余物在由石油醚 (25 ml) 和环己烷 (25 ml) 组成的混合物下再结晶出。在这种情况下, 获得无色的并快速变成黑色的晶体状产物 (8.80 g, 59%)。

熔点: $36-37^{\circ}\text{C}$

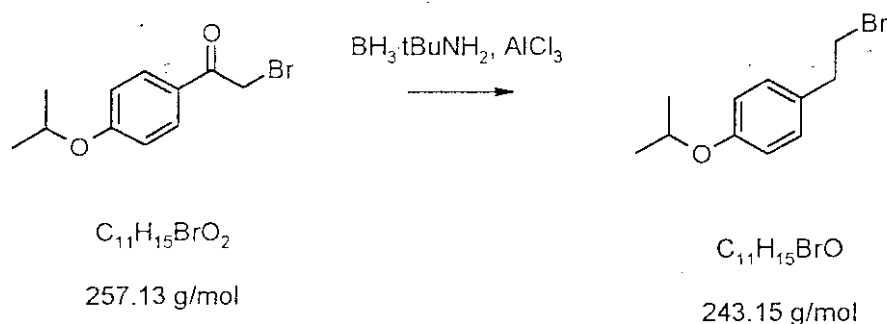
TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4:1, $R_f = 0.7$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.63 (七重峰, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 189.8 (s), 162.7 (s), 131.4 (d), 126.4 (s), 115.3 (d), 70.3 (d), 30.7 (t), 21.9 (q)

步骤 6:

1-(2-溴乙基)-4-(1-甲基乙氧基)苯



在 5℃ 下, 将叔丁基胺-甲硼烷配合物 (7.45 g, 85.0 mmol, 颗粒或粉末状) 加入无水氯化铝 (5.70 g, 43.0 mmol) 于无水 CH_2Cl_2 (100 ml) 的悬浮液中。在 15 分钟之后, 在 30 分钟内滴加于无水 CH_2Cl_2 (50 ml) 中的 2-溴 -1-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]-乙酮 (7.30 g, 28.4 mmol)。

将该混合物在室温下搅拌 3 小时, 加入 0.1N 盐酸 (100 ml), 并将含水相用 CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) 萃取。将合并的有机相用 0.1N 盐酸 (2 x 50 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 50 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 并将蒸发浓缩溶剂后获得的残余物经球管蒸馏 (0.05 毫巴/80℃) 纯化, 因此获得无色油状产物 (5.81 g, 83%)。

TLC: 石油醚, $R_f = 0.35$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.53 (七重峰, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.7 (s), 130.7 (s), 129.5 (d), 115.8 (d), 69.8 (d), 38.5 (t), 33.2 (t), 21.9 (q)

MT-35 JOS 1760

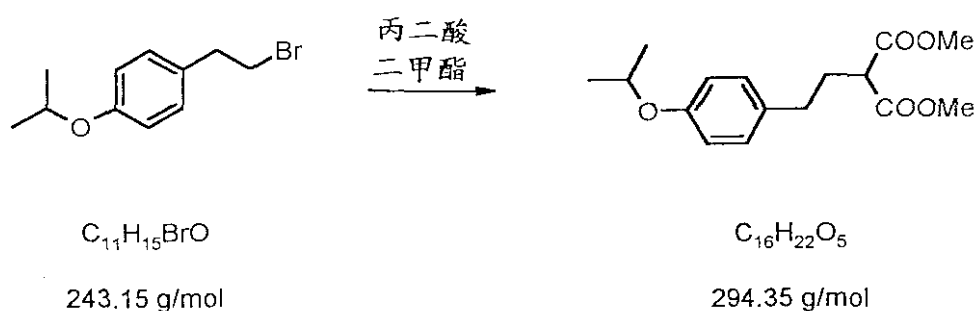
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}$

计算值: C, 54.34; H, 6.22

实测值: C, 54.34; H, 6.09

步骤 7:

2-[2-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]乙基]丙二酸二甲酯



在 70℃ 下, 将 1-(2-溴乙基)-4-(1-甲基乙氧基)苯 (19.0 g, 78.1 mmol)、丙二酸二甲酯 (40.0 g, 300 mmol) 和碳酸钾 (42.0 g, 300 mmol, 无水, 新研磨的) 在无水 DMF (400 ml) 中搅拌 10 小时。

在旋转式气化器中除去溶剂, 并将残余物分散在水 (250 ml) 和乙醚 (250 ml) 之间。将含水相用乙醚 (1 x 100 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (3 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 150 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 并将剩余的丙二酸从在旋转式气化器中除去溶剂后获得的残余物中蒸除 (160°C/15 毫巴)。

借助于球管蒸馏 (140°C/0.001 毫巴) 纯化粗产物, 因此获得无色油状产物 (18.9 g, 82%)。

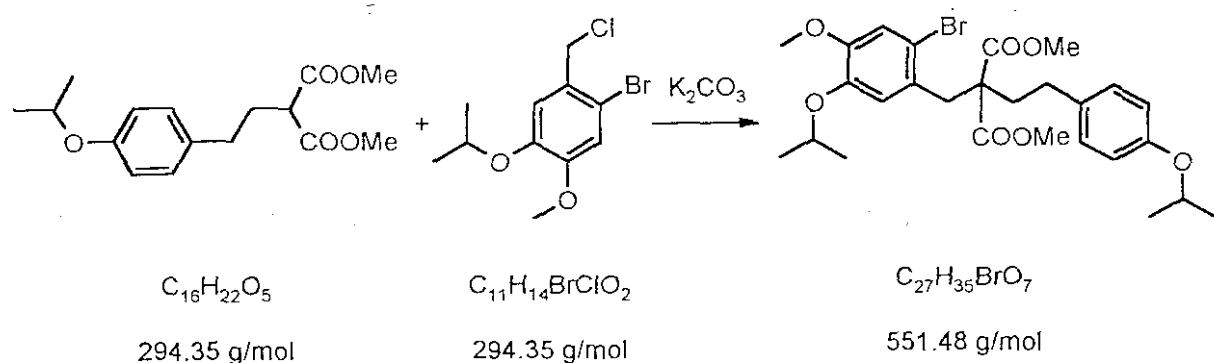
TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 9:1, R_f = 0.4

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.08 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.50 (七重峰, J = 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.47 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 169.8 (s), 156.3 (s), 132.3 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 52.5 (q), 50.8 (d), 32.4 (t), 30.6 (t), 22.1 (q)

步骤 8:

2-[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基-2-[2-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]乙基]丙二酸甲酯



在 60℃ 下，将 2-[2[4-(1-甲基乙氧基)苯基]乙基]丙二酸二甲酯 (18.9 g, 64.2 mmol)、1-溴-2-(氯甲基)-4-(1-甲基乙氧基)-5-甲氧基苯 (18.9 g, 64.2 mmol) 和碳酸钾 (45.0 g, 321 mmol, 无水, 新研磨的) 在无水 DMF (300 ml) 中搅拌 12 小时。

将除去溶剂后剩余的残余物分散在水 (250 ml) 和乙醚 (250 ml) 之间。将含水相用乙醚 (1 x 100 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (3 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (150 ml) 洗涤, 干燥, (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并在旋转式气化器中除去溶剂。

在高的真空度下干燥之后, 获得无色油状产物 (33.7 g, 95%)。

TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 9:1, $R_f = 0.5$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.04 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H); 4.47 (七重峰, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.36 (七重峰, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.65-2.47 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 12H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 171.4 (s), 156.1 (s), 149.8 (s), 146.2 (s), 133.0 (s), 129.3 (s), 129.1 (d), 118.2 (s), 116.2 (d), 116.0 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 58.7 (s), 55.9 (q), 52.3 (q), 37.4 (t), 34.5 (t), 29.9 (t), 21.95 (q), 21.9 (q)

MT-54 JOS 1698

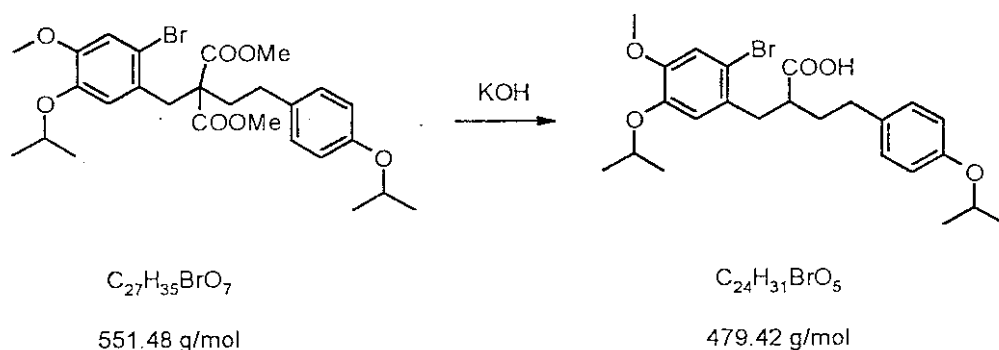
$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrO}_7$

计算值: C, 58.81; H, 6.40

实测值: C, 59.00; H, 6.26

步骤 9:

α -[[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]-4-(1-甲基乙氧基)苯丁酸



在沸点温度下, 将 2-[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基-2-[2-[4-(1-甲基乙氧基)-苯基]乙基]丙二酸二甲酯 (33.7 g, 61.1 mmol) 和氢氧化钾 (17.5 g, 312 mmol) 在乙醇 (150 ml)/水 (30 ml) 中搅拌 12 小时。

将反应混合物用浓盐酸酸化至 pH 1, 并在回流下保持 1 小时。

将除去溶剂后剩余的残余物分散在水 (250 ml) 和乙醚 (250 ml) 之间。将含水相用乙醚 (2 x 100 ml) 萃取, 将合并的有机相用水中和洗涤, 用饱和食盐溶液 (150 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。在 140℃ 下, 将除去溶剂后剩余的残余物在球管中脱羧基化 30 分钟, 然后在 150℃/0.005 毫巴下蒸馏。在这种情况下, 获得无色晶体状产物 (27.5 g, 94%)。

熔点: 114-116℃

TLC: 氯仿: 甲醇 = 9:1, R_f = 0.65

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.09, (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.69-4.37 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00-2.33 (m, 5H), 1.99-1.58 (m, 2H), 1.18 (d, J =

6.4 Hz, 12H);

^{13}C NMR (DMSO_6): 176.0 (s), 155.6 (s), 149.3 (s), 145.8 (s), 133.1 (s), 130.3 (s), 129.1 (d), 118.1 (d), 116.0 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.6 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 44.9 (d), 33.5 (t), 31.9 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

MT-100 JOS 1592

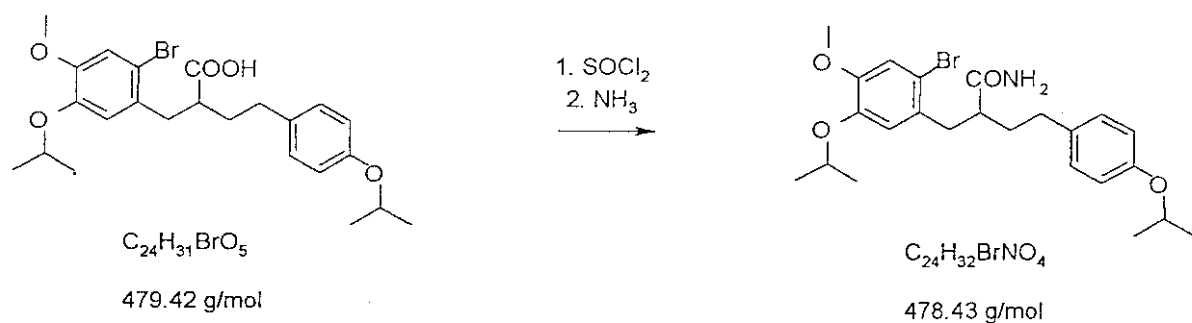
$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrO}_5$

计算值: C, 60.13; H, 6.52

实测值: C, 60.38; H, 6.55

步骤 10:

α [[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]-4-(1-甲基乙氧基)苯丁酰胺



在 0°C 下, 将亚硫酸二氯 (50 ml) 在 15 分钟内滴加到于 CH_2Cl_2 (100 ml) 中的 α [[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]-4-(1-甲基乙氧基)苯丁酸 (10.0 g, 20.8 mmol), 并将该混合物在该温度下搅拌 2 小时。

在旋转式气化器中除去溶剂, 将残余物收集在无水甲酰胺 (15 ml) 中, 并在 0°C 下, 加入于甲酰胺中的氨 (100 ml 在该温度下饱和的溶

液)。将该混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时，并倾倒入水 (1500 ml) 中。

将沉淀的晶体过滤出，并与水 (4 x 400 ml) 蒸煮。在这种情况下获得无色晶体状产物 (9.21 g, 92%)。

熔点: 154-156°C

TLC: CH₂Cl₂ : 甲醇 = 9:1, R_f = 0.7

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.68-4.32 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.00-2.62 (m, 2H), 2.00-1.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 12H);

¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.8 (s), 155.5 (s), 149.1 (s), 145.8 (s), 133.5 (s), 130.9 (s), 129.9 (d), 118.1 (d), 115.8 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.9 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 45.9 (d), 34.2 (t), 32.1 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

MT-112 JOS 1591

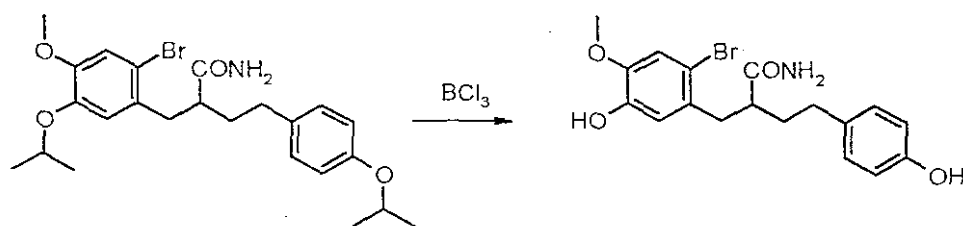
C₂₄H₃₂BrNO₄

计算值: C, 60.25; H, 6.74; N, 2.93

实测值: C, 59.99; H, 6.56; N, 2.82

步骤 11:

α[[2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯基]甲基]-4-羟基苯丁酰胺



C₂₄H₃₂BrNO₄

478.43 g/mol

C₁₈H₂₀BrNO₄

394.27 g/mol

在-78℃下，将三氯化硼（40 ml, 1.6 M 于 CH₂Cl₂ 中）滴加到 α[[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]-4-(1-甲基乙氧基)苯丁酰胺（9.30 g, 19.4 mmol）于无水 CH₂Cl₂（150 ml）的溶液中，并将其在该温度下搅拌 1 小时。然后，将该混合物加热至室温，并搅拌 2 小时。

加入水（300 ml），并在旋转式气化器中蒸馏出有机溶剂，其中沉淀出晶体状的粗产物，将该粗产物过滤，并与水（6 x 200 ml）和二异丙醚（2 x 40 ml）蒸煮。在这种情况下，获得无色晶体状产物（6.76 g, 88%）。

熔点： 177-179℃

TLC: CH₂Cl₂ : 甲醇 = 9:1, R_f = 0.4

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.92-2.38 (m, 4H);

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 175.6 (s), 155.5 (s), 147.0 (s), 145.8 (s), 131.3 (s), 129.9 (s), 129.8 (d), 117.9 (s), 115.8 (d), 115.0 (d), 11.9 (d), 56.0 (q), 48.1 (d), 37.6 (t), 37.0 (t)

MT-114 JOS 1692

C₁₈H₂₀BrO₄

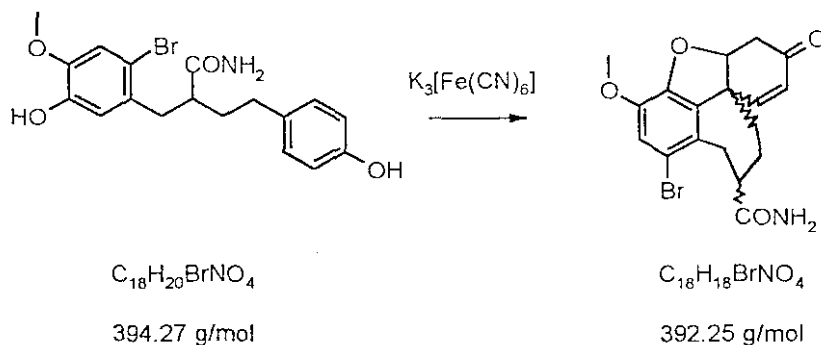
计算值: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

实测值: C, 54.55; H, 4.90; N, 3.28

步骤 12:

1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-氧杂-6H-苯并[a]环庚并

[hi] 苯并呋喃-11-羧酰胺



将 α [[2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯基]甲基]-4-羟基苯丁酰胺 (3.00 g, 7.61 mmol) 悬浮在氯仿 (300 ml) 中, 并加入六氰高铁 (III) 酸钾 (13.2 g, 40.0 mmol) 于碳酸钾溶液 (75 ml, 10%) 的溶液。

将该混合物在室温下剧烈搅拌 40 分钟并在 Hyflo 上过滤。将含水相用氯仿 (3 x 50 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (2 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 150 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/硅胶), 过滤, 并将蒸发浓缩溶剂后获得的粗产物经柱色谱法 (50 g 硅胶, 乙酸乙酯) 纯化。在这种情况下, 获得无色晶体状产物 (0.36 g, 12%)。

TLC: 氯仿: 甲醇 = 9:1, R_f = 0.4 和 0.5

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.00 (s, 1H); 6.86 (dd, J = 12 Hz, J = 1 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.02 (bs, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 16 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3.08–2.89 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.62–1.70 (m, 5H)

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 202.5 (s), 184.9 和 179.1 (s), 146.5 和 146.1 (d), 145.0 和 145.9 (s), 143.3 和 142.0 (s), 132.0 和 131.8 (s), 128.9 和 128.0 (s), 126.7 和 126.2 (d), 116.3 和 115.0 (s), 114.4 (d), 87.4 和 87.3 (d), 56.0 (q), 49.5 和 49.3 (s), 45.3 (d), 37.3 和 37.0 (t), 35.4 (t), 34.4 (t), 30.4 (t)

流动慢的非对映体

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.70–6.85 (m, 2H), 6.07–5.91 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2.30–1.60 (m, 9H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.4 (s), 143.9 (s), 133.7 (s), 128.5 (s), 128.1 (d), 127.5 (d), 123.3 (d), 111.7 (d), 88.9 (d), 62.4 (d), 56.3 (q), 52.8 (d), 48.3 (s), 45.1 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t)

MT-115 JOS 1585

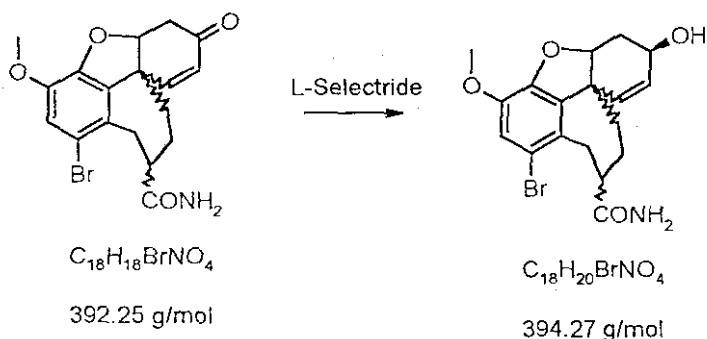
$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$

计算值: C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57

实测值: C, 54.91; H, 4.66; N, 3.41

实施例 81:

1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-11-羧酰胺



在 0°C 下, 将 L-Selectride^(R) (6.6 ml, 6.6 mmol, 1 M 于 THF 中) 在 15 分钟内加入 1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-氧杂-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-11-羧酰胺 (860 mg, 2.19 mmol)

于无水 THF (5 ml) 的悬浮液中, 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将其用水 (3 ml) 水解, 并分散在水 (10 ml) 和乙酸乙酯 (10 ml) 之间, 将含水相用乙酸乙酯 (3 x 5 ml) 萃取, 将合并的有机相用 1N 盐酸 (3 x 10 ml)、水 (2 x 10 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (1 x 10 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 10 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将蒸除溶剂后获得的粗产物通过柱色谱法 (50 g 硅胶, 乙酸乙酯) 纯化。在这种情况下, 获得无色晶体状产物 (741 mg, 86%)。

TLC: 氯仿 : 甲醇 = 9:1, R_f = 0.35 和 0.45

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.92 (s, 1H), 6.10–5.89 (m, 2H), 5.82–5.53 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.96–2.84 (m, 1H), 2.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.44–1.40 (m, 9H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 177.7 和 175.2 (s), 145.3 (s), 145.7 (s), 144.2 (s), 和 143.9 (s), 133.8 和 134.2 (s), 128.3 和 128.2 (d), 126.5 (d), 116.1 和 115.9 (s), 115.3 和 115.1 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 56.1 (q), 49.1 和 49.0 (s), 46.0 (d), 41.9 (t), 35.9 和 35.7 (t), 29.8 和 29.6 (t), 28.8 和 26.2 (t)

MT-120

JOS 1710

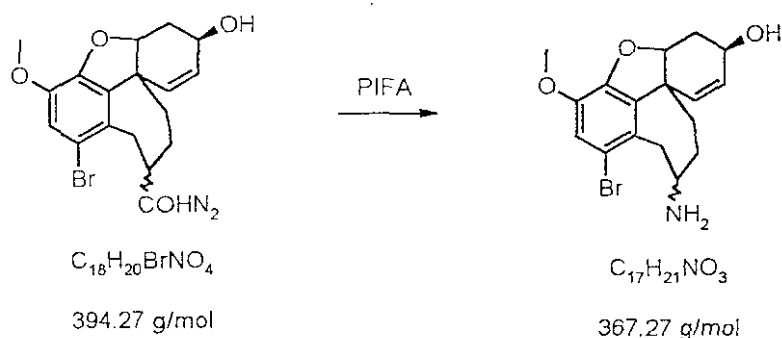
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$

计算值: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

实测值: C, 54.84; H, 5.18; N, 3.43

实施例 82:

11-氨基-1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并-呋喃-6-醇 (SPH-1459)



将双(三氟乙酰氧基)碘苯 (PIFA, 787 mg, 1.78 mmol) 溶解在乙腈 (3.5 ml, HPLC-质量) 中, 并加入水 (3.5 ml, HPLC-质量)。然后, 在 2 小时内本体加入 1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-11-羧酰胺, 并在室温下将该混合物搅拌 24 小时。在旋转式气化器中蒸除溶剂, 将残余物收集在氯仿 (5 ml) 中, 过滤, 并通过柱色谱法 (30 g 硅胶, 氯仿: 甲醇: 氨 = 96:3:1)。在这种情况下, 获得无色晶体状产物 (490 mg, 75%)。

TLC: 氯仿: 甲醇 = 9:1, R_f = 0.2 和 0.25

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.07 (s, 1H), 6.12–5.87 (m, 2H), 5.82–5.53 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.14–2.92 (m, 1H), 2.47 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01–2.62 (m, 2H);

^{13}C NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 148.3 和 148.2 (s), 146.5 和 146.1 (s), 135.8 (s), 129.9 和 129.3 (s), 128.5 和 127.9 (d), 125.9 和 123.9 (d), 118.4 和 118.1 (s), 116.9 和 116.0 (d), 118.4 和 118.0 (s), 116.8 和 116.0 (d), 89.0 和 88.9 (d), 62.4 和 62.3 (d), 57.2 (q), 50.6 和 50.4 (s), 49.8 (d), 38.5 (t), 36.0 和 33.0 (t), 31.8 和 31.0 (t), 31.4 和 28.3 (t)

JOS 1707

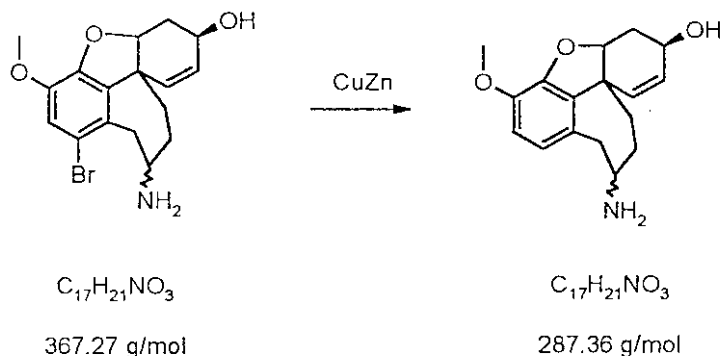
$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 \cdot 1 \text{ CHCl}_3$

计算值: C, 44.52; H, 4.36; N, 2.88

实测值: C, 44.90; H, 4.30; N, 2.67

实施例 83:

11-氨基-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-6-醇



制备铜锌合金

在氩气下, 在超声浴中, 使锌粉 (600 mg) 和碘化铜(I) 在水 (4 ml) 和乙醇 (4 ml) 中反应 45 分钟, 因此获得深黑色的、细粉状悬浮液。

脱溴化

将 11-氨基-1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-6-醇 (80 mg, 0.22 mmol) 和氯化钙 (300 mg, 2.7 mmol) 本体加入制备的悬浮液中, 并将该混合物在沸点温度下搅拌 12 小时。加入浓的氨水溶液 (1 ml), 在旋转式气化器中除去溶剂, 将残余物收集在氯仿 (15 ml) 中, 过滤, 并将在旋转式气化器中蒸发浓缩滤液后获得的残余物通过柱色谱法 (30 g 硅胶, 氯仿: 甲醇: 氨 = 96:3:1) 纯化。在这种情况下, 可以分离二种旋光异构体 (10 mg, 0.04 mmol 异构体 A: 26 mg, 0.09 mmol 异构体 B; 总量 36 mg, 59%) 并获得无色泡沫。

流动快的非对映异构体

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.73–6.62 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.24–1.60 (m,

9H) ;

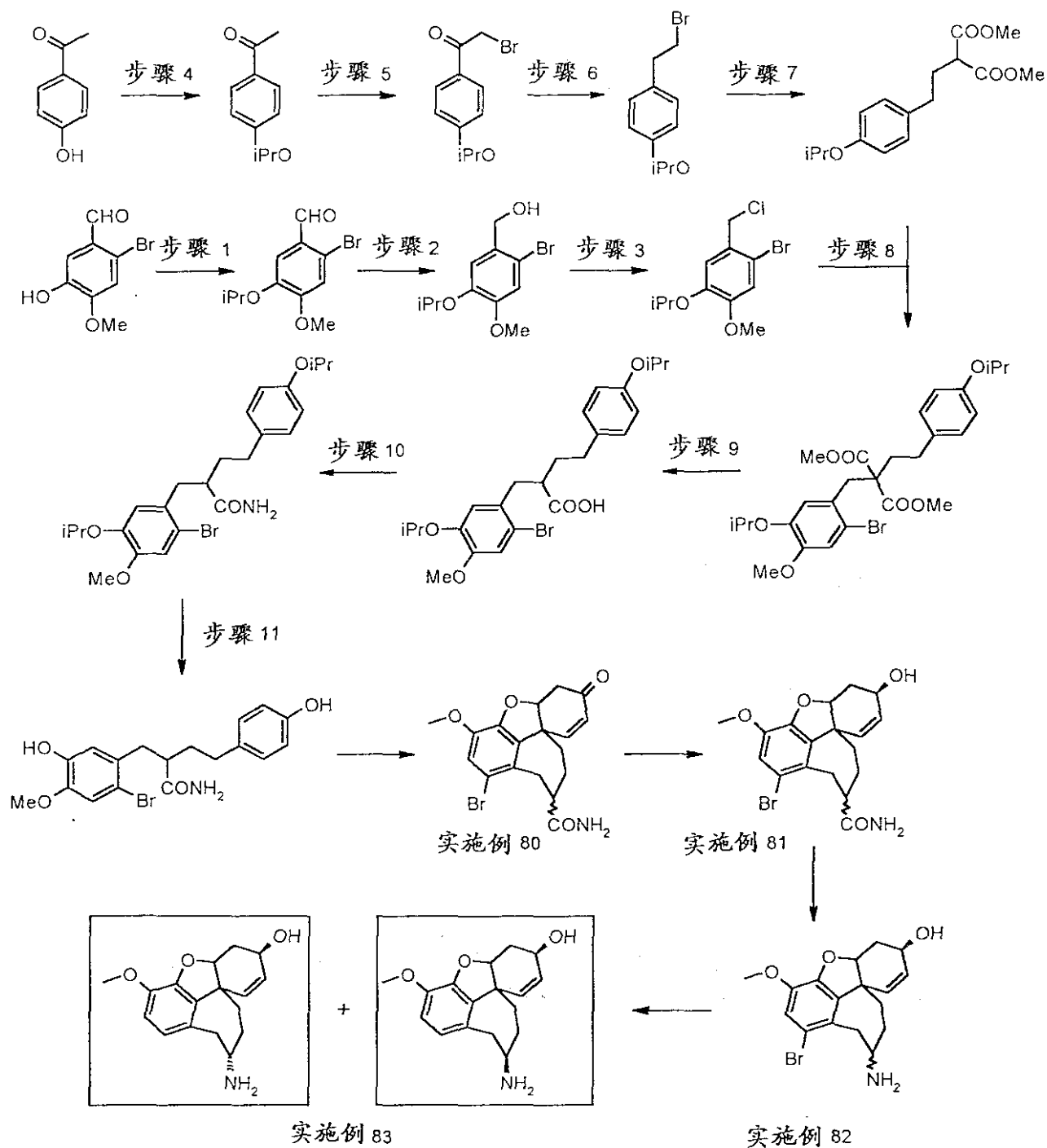
^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 146.2 (s), 144.3 (s), 133.6 (s), 128.4 (s), 128.1 (d), 127.2 (d), 124.8 (d), 111.9 (d), 89.0 (d), 62.6 (d), 56.3 (q) 49.0 (s), 48.3 (d), 41.8 (t), 32.5 (t), 30.4 (t), 30.4 (t)

流动慢的非对映异构体

^1H NMR (CDCl_3) : δ 6.70–6.58 (m, 2H), 6.07–5.91 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2.30–1.60 (m, 9H) ;

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 146.4 (s), 143.9 (s), 133.7 (s), 128.5 (s), 128.1 (d), 127.5 (d), 123.3 (d), 111.7 (d), 88.9 (d), 62.4 (d), 56.3 (q), 52.8 (d), 48.3 (s), 45.1 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t).

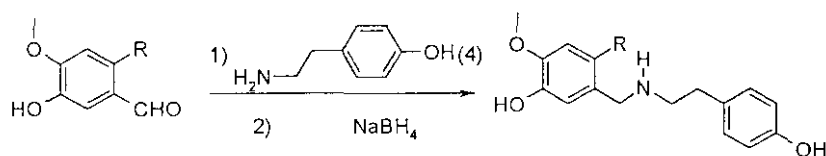
实施例 83 的流程图:



实施例 84:

步骤 1:

缩合和还原：一般操作规则



1 当量 2-甲基-4-甲氧基-5-羟基苯甲醛或 2,4-二甲氧基-5-羟基苯甲醛

1 当量 酪胺

0.8 当量 氢硼化钠

10 ml 乙醇 (96%)/1 g 醛

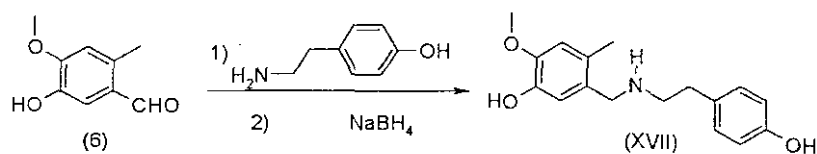
将原料悬浮在乙醇中，并在搅拌下加入酪胺，然后将反应混合物在回流下加热 8.5 小时。因为在 DC-板上形成的席夫碱 (MH-16' 或 34') 重新分解为原材料，所以借助于包括用氢硼化钠还原少量试样、对获得的产物常规处理和涂覆来确定反应的进展。

8.5 小时之后，将反应混合物在冰浴中冷却至 0℃，并缓慢地滴加溶解在 4 毫升水/1 克中的氢硼化钠，然后在冰浴中搅拌 30 分钟。之后，在剧烈搅拌下，将其倾倒入 150 毫升冰/水/1 g 醛中，过滤出产生的白色沉淀，并在真空干燥箱中干燥。从母液中沉淀出产物的第二馏份，将其收集并干燥。

实施例 84：

步骤 1a：

5-(N-[2-[4-羟基苯基]乙基]氨基甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯酚 (MH-16)



27.8 g (168 mmol) 2-甲基-4-甲氧基-5-羟基苯甲醛 (6)

23.0 g (168 mmol) 酪胺

5.20 g (134 mmol) = 0.8 当量 氢硼化钠

产率: 43.4 g (161 mmol = 96% 理论值) 本色粉末

$C_{17}H_{21}NO_3$ [287.36]

DC: $R_f = 0.21$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% 浓缩的 NH_4OH)

熔点: 122-124°C

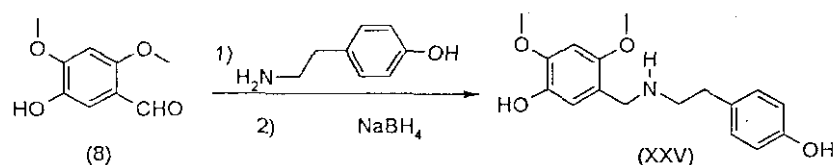
	% C	% H	% N
计算值	71.06	7.37	4.87
实测值	71.07	7.41	4.86

^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6.90 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.51 (s, 2H); 2.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 2.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 2.10 (s, 3H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 155.4 (s), 145.8 (s), 143.9 (s), 130.9 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 126.0 (s), 116.2 (d), 115.0 (d), 114.3 (d), 55.7 (q), 51.1 (t), 50.3 (t), 35.0 (t), 17.9 (q)

实施例 84:

步骤 1b:

5-(N-[2-[4-羟基苯基]乙基]氨基乙基)-2,4-二甲氧基苯酚 (MH-34)



18.85 g (103.47 mmol) 5-羟基-2,4-二甲氧基-苯甲醛 (8)

14.21 g (103.47 mmol) 酪胺

3.13 g (82.74 mmol) = 0.8 当量 $NaBH_4$

200 ml 乙醇 96%

产率: 28.1 g = 92.63 mmol = 89.5% 理论值

$C_{17}H_{21}NO_4$ [303.36]

DC: $R_f = 0.14$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\%$ 浓缩的 NH_4OH)

熔点: $170-173^\circ C$

$C_{17}H_{21}NO_4$ [303.36] (掺杂有约是 $C_{15}H_{32}$ 的脂族物质, Schliffett)

	% C	% H	% N
计算值	67.31	6.98	4.62
实测值	68.10	7.04	4.66

^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6.95 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.59 (bs, 4H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 155.3 (s), 149.9 (s), 146.3 (s), 139.7 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 120.4 (s), 116.6 (d), 115.0 (d), 98.4 (d), 56.0 (q+q), 50.6 (t), 47.1 (t), 35.0 (t)

实施例 84:

步骤 2:

甲酰化: 一般操作规则



- 1 当量 胺
- 2 当量 甲酸酯(甲酸乙酯或甲酸甲酯)
- 10 ml 1,4-二噁烷, 蒸馏过的/1 g 胺
- 0.2 ml 二甲基甲酰胺/1 g 胺

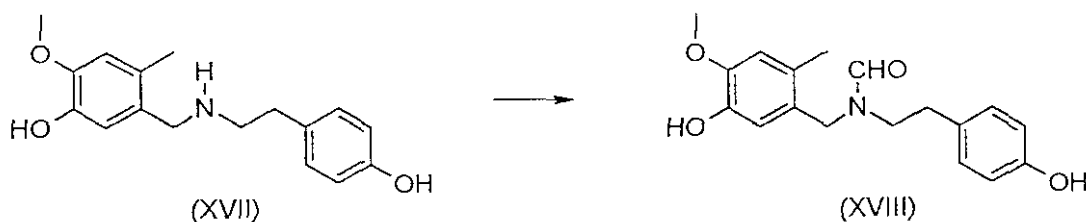
催化量的甲酸

将所有的试剂一起在回流下加热 (甲酸可以几次加入), 在反应结束之后, 将反应混合物在真空中蒸发浓缩至干燥。将固体残余物收集在 10 毫升甲醇 /1 克胺中, 并在搅拌下逐份加入 50 毫升冰/水/1 克

胺，将该中间产物的悬浮液在水解下转化为絮状的最最终产物，并将其抽吸和干燥。

实施例 84/步骤 2a

N-((5-羟基-4-甲氧基-2-苯基甲基)-N-(2-[4-羟基苯基]乙基)]甲酰胺 (MH-18)



55.0 g (191 mmol) 5-(N-[2-[4-羟基苯基]乙基]氨基甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯酚(XVII)

23.5 ml (383 mmol = 2 当量) 甲酸甲酯

11.0 ml DMF

1.50 ml 甲酸

400 ml 1,4-二噁烷

在 7 小时之后进行处理。

产率: 49.8 g (158 mmol = 82.6% 理论值) 本色粉末

$C_{18}H_{21}NO_4$ [315.37]

DC: $R_f = 0.35$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% 浓缩 NH_4OH)

熔点: 170-171°C

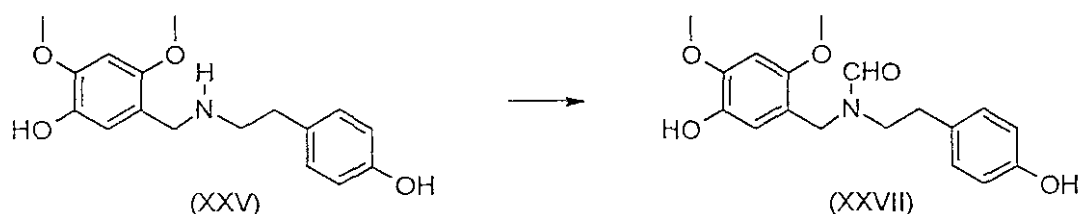
	% C	% H	% N
计算值	68.55	6.71	4.44
实测值	68.77	6.86	4.14

^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.20 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 8.19 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.00-6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.72-6.56 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 162.7 和 162.3 (d), 155.7 (s), 146.7 和 146.5 (s), 144.4 和

144.2 (s), 129.7 和 129.4 (d), 128.9 和 128.4 (s), 126.5 (s), 126.4 和 126.3 (s), 116.3 和 115.9 (d), 115.1 (d), 114.6 和 114.4 (d), 55.6 (q), 48.0 和 47.4 (t), 43.3 和 41.6 (t), 33.2 和 31.9 (t), 18.1 和 18.0 (q).

实施例 84/步骤 2b

N-(2-(4-羟基苯基)乙基)-N-((5-羟基-2,4-二甲氧基苯基)甲基)-甲酰胺 (MH-35)



27 g (89 mmol) 5-(N-[2-[4-羟基苯基]乙基]氨基甲基)-2,4-二甲氧基苯酚 (XXV)

14.4 ml (178 mmol) 甲酸乙酯

200 ml 1,4-二噁烷

5.5 ml 二甲基甲酰胺

2 ml 甲酸

在 24 小时之后进行处理, 并将甲酸分成 3 份在间隔几个小时下加入。

产率: 26.13 g (78.85 mmol = 88.6% 理论值) 本色粉末
C₁₈H₂₁NO₅ [331.37]

DC: R_f = 0.53 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% 浓缩 NH₄OH)

熔点: 130-132°C

	% C	% H	% N
计算值	65.24	6.39	4.23
实测值	64.97	6.40	4.18

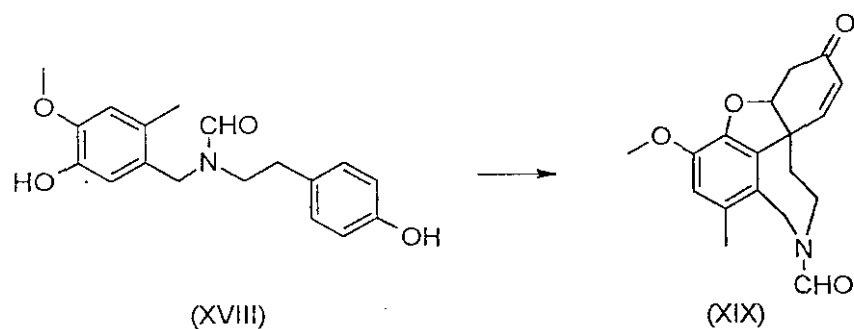
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (bs, 1H), 8.48 (d, J = 7.4

Hz, 1H), 8.16 (s, 0.5H), 7.86 (s, 0.5H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.71-6.58 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 16.4, 7.7$ Hz, 2H), 2.69-2.55 (m, 2H); ^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO-d_6): δ 162.7 和 162.5 (d), 155.7 和 155.6 (s), 150.6 和 150.3 (s), 146.7 和 147.3 (s), 140.1 和 139.9 (s), 129.6 和 129.3 (d), 129.0 和 128.4 (s), 116.8 和 116.4 (d), 116.2 和 115.9 (s), 115.1 (d), 98.5 和 98.4 (d), 56.3 和 56.2 (q), 55.9 (q), 47.9 和 45.2 (t), 43.0 和 38.3 (t), 33.4 和 31.9 (t)

实施例 84/步骤 3

酚类氧化偶合: 1-甲基雪花胺(XV)

[(±)-(4a α , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基 -1-甲基-6-氧-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-11-甲醛, 1-甲基-N-甲酰基 narwedine (MH-19)



11.4 g (69.8 mmol) N-((5-羟基-4-甲氧基-2-苯基甲基)-N-(2-[4-羟基苯基乙基]甲酰胺 (XVIII)

47.0 g (338 mmol) 碳酸钾

47.0 g (142 mmol) 六氟高铁(III)酸钾

1.60 l 甲苯

470 ml 水

40.0 g Hyflo

将碳酸钾、六氟高铁(III)酸钾、水和甲苯在 4 升四颈烧瓶中加热

至 80℃, 然后在剧烈机械搅拌下将原料撒入。将温度在 80℃ 下保持 1 小时, 然后加入 Hyflo, 并再搅拌 10 分钟。将反应混合物抽吸, 将固体残余物用水反复洗涤 1 次, 用热甲苯反复洗涤 3 次。将甲苯相从含水相中分离出, 并用甲苯萃取。合并有机相, 抽出溶剂, 将产物在真空干燥箱中干燥。

产率: 6.17 g (19.7 mmol = 55.0% 理论值) 浅黄色粉末

$C_{18}H_{19}NO_4$ [313.39]

DC: $R_f = 0.48$ 和 0.42 (2 个旋转异构体) ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$ + 1% 浓 NH_4OH)

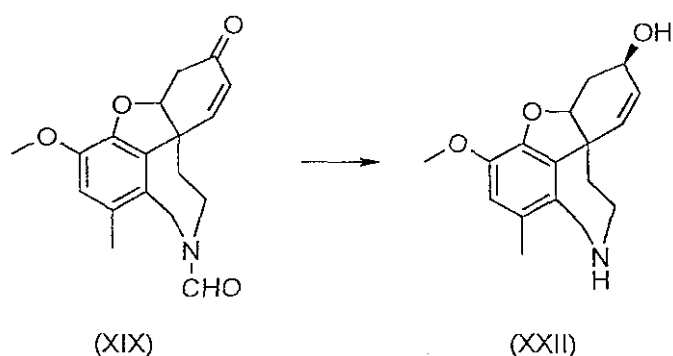
熔点: $> 215^\circ C$ 下分解

	% C	% H	% N
计算值	69.00	6.11	4.47
实测值	68.78	6.33	4.40

^1H -NMR (由二种旋转异构体组成的混合物, 200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.18 (s, 0.2H), 8.10 (s, 0.8H), 7.25 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 0.8H), 7.15 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 0.2H), 6.73 (s, 0.2H), 6.69 (s, 0.8H), 5.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.8H), 5.93 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.2H), 5.14 (d, $J = 15.4$ Hz, 0.8H), 4.83 (d, $J = 15.4$ Hz, 0.2H), 4.67 (bs, 1H), 4.51 (d, $J = 15.4$ Hz, 0.2H), 4.07 (d, $J = 15.4$ Hz, 0.8H), 3.97 (bs, 1H), 3.78–3.60 (m, 4H), 3.07 (dd, $J = 17.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 17.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 0.8H), 2.22 (s, 0.2H), 1.86 (dt, $J = 13.5, 3.7$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (由二种旋转异构体组成的混合物, 50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 194.9 (s), 162.8 和 162.1 (d), 145.2 和 144.8 (d), 145.5 和 145.3 (s), 142.9 和 142.8 (s), 130.6 和 130.3 (s), 128.2 (s), 127.5 和 127.0 (s), 126.4 和 126.2 (d), 114.5 和 114.2 (d), 87.0 和 86.8 (d), 55.6 (q), 49.2 和 49.0 (s), 47.4 和 45.6 (t), 41.8 和 40.1 (t), 37.7 (t), 37.5 (t), 37.4 (t), 34.1 (t), 19.2 和 18.9 (q)

实施例 85

[(±)-(4α, 6β, 8αR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-1-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 1-甲基-N-脱甲基雪花胺 (MH-20)



500 mg (1.60 mmol) 1-甲基-N-乙酰基 narwedine (XIX)
6.00 ml (6.06 mmol = 3.78 当量) L-selectride 1M (于 THF 中)

12.0 ml 无水 THF

将细粉碎的原料于无水 THF 中的悬浮液冷却至 0℃, 然后滴加 L-selectride, 其中观察到温度升高 5℃。在 0℃下, 将其搅拌 1 小时, 形成透明溶液。在 70 分钟之后, 加入 5 滴水和 1 毫升浓的氨水, 搅拌 10 分钟, 然后在真空中将反应混合物蒸发浓缩至一半。随后再次加入 10 毫升氨, 并将该溶液用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用稀释的氨溶液反复洗涤一次, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂。将产生的亮红色油在硅胶柱上纯化。

产率: 440 mg (1.53 mmol = 96.0% 理论值) 无色油

C₁₇H₂₁NO₃ [287.36]

DC: R_f = 0.39 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

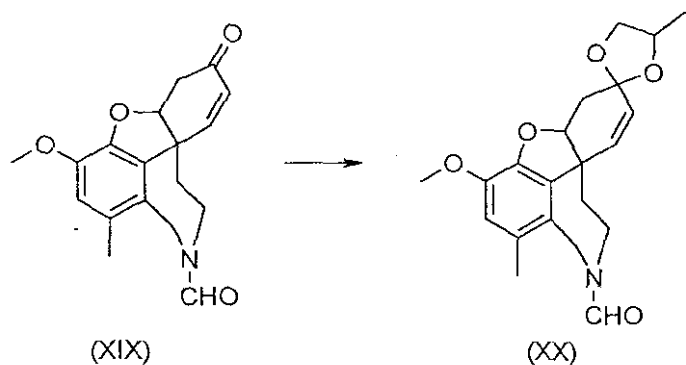
C₁₇H₂₁NO₃ x 0.8 H₂O [301.76]

	% C	% H	% N
计算值	67.66	7.55	4.64
实测值	67.60	7.40	4.65

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.27 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 15.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (ddd, $J = 15.6, 4.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.89-1.63 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 144.4 (s), 142.9 (s), 133.4 (s), 130.5 (s), 127.8 (s), 127.5 (d), 127.1 (d), 113.5 (d), 88.1 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 49.0 (s), 48.9 (t), 46.9 (t), 39.7 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

实施例 86

[($\pm$)-(4a α , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基 -1, 4'-二甲基-螺[-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草]-6, 2'-[1, 3]-二氧戊环]-11-甲醛, 1-甲基-N-甲酰基-narwedine 酮缩醇 (MH-21)



6.17 g (19.7 mmol)

1-甲基-N-甲酰基 narwedine (XIX)

40.0 ml

甲苯

375 mg (1.97 mmol)

对-甲苯磺酸

11.1 ml (149 mmol)

丙二醇

在具有水分离器的烧瓶中, 将原料加入甲苯中, 并将 1/3 对甲苯磺酸加入 2/3 丙二醇中。将反应混合物在回流下加热, 并在 2 小时之后, 将剩余的对甲苯磺酸于丙二醇的溶液在 5 小时内逐份加入, 然后在回流下再沸腾 6 小时。在反应结束之后 (需要 HPLC 检验, 因为 DC 的表

现性差)，分离甲苯相，并用甲苯萃取尽丙二醇相。将收集的甲苯相用乙酸(8% 于水中)萃取2次，用饱和碳酸氢钠溶液萃取2次，并用水萃取2次，然后抽出溶剂。

产率: 5.34 g (14.38 mmol = 73% 理论值) 本色泡沫

$C_{21}H_{25}NO_5$ [371.44]

DC: $R_f = 0.71$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

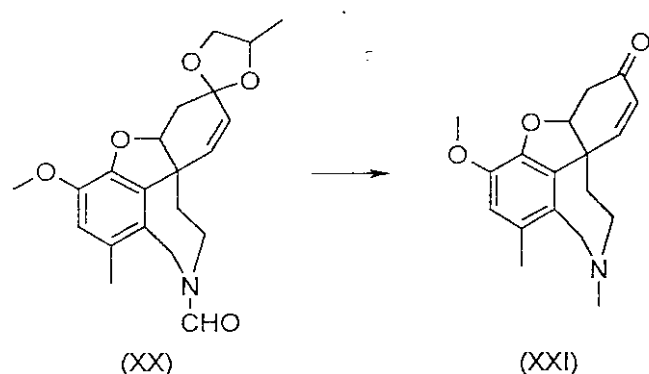
$C_{21}H_{25}NO_5 \times 0.85 H_2O$ [386.74]

	% C	% H	% N
计算值	65.22	6.96	3.62
实测值	65.39	7.19	3.52

^1H -NMR (由非对映异构体和旋转异构体组成的混合物, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14-8.01 (m, 1H), 7.30-7.09 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.22-5.97 (m, 1H), 5.85-5.61 (m, 1H), 5.38 和 4.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.37-4.01 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 5H), 3.71-3.10 (m, 1H), 2.79-2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.32 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 2.25-1.74 (m, 3H); ^{13}C -NMR (由非对映异构体和旋转异构体组成的混合物, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 162.5 (d), 161.7 (d), 143.7 (s), 143.6 (s), 143.3 (d), 142.7 (d), 129.9 (s), 129.6 (s), 127.8 (d), 127.6 (d), 126.0 (s), 125.7 (s), 114.6 (d), 114.4 (d), 87.5 (d), 87.4 (d), 68.2 (d), 68.0 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 49.2 (s), 49.0 (s), 48.7 (t), 46.7 (t), 43.2 (t), 41.2 (t), 38.7 (t), 37.2 (t), 37.1 (t), 34.8 (t), 19.7 (q), 19.4 (q), 18.9 (q)

实施例 87

$[(\pm)-(4a\alpha, 8aR^*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12$ -六氢-3-甲氧基-1,11-二甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-6-酮, 1-甲基 narwedine (MH-22)



5.34 g (14.4 mmol) 1-甲基-N-甲酰 narwedine 酮缩醇 (XX)
 25.2 ml (25.2 mmol) = 1.75 当量 氢化铝锂 (1 M 于 THF
 中)

20 ml 无水 THF

将 1-甲基-N-甲酰 narwedine (V) 溶解在无水 THF 中, 并在搅拌下, 逐份加入氢化铝锂。在 15 分钟之后, 在反应混合物中加入 10 毫升甲苯, 然后用 1.5 毫升水水解, 并在加入 1.5 毫升氢氧化钠溶液 (15% 于水中) 之后, 搅拌 15 分钟。在加入 1.5 g Hyflo 之后, 在回流下加热 1 小时, 过滤, 将滤饼与甲苯: THF = 1:1 一起煮沸 3 次, 每次用量 10 毫升, 并且每次均进行抽吸。将有机相蒸发至干燥, 收集到 25 毫升 4N 盐酸中, 并在 60°C 下搅拌 25 分钟, 然后用乙酸乙酯萃取尽。将合并的有机相用稀释的盐酸反复洗涤。收集的酸性含水相通过蒸馏除去剩余的乙酸乙酯, 然后, 用浓的氨水调节至碱性, 并用氯仿萃取尽。将合并的氯仿相用饱和食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂。通过从二异丙基醚: 乙酸乙酯 = 9:1 中再结晶出来进行纯化。

产率: 4.01 g (13.36 mmol = 93% 理论值) 浅黄色、非常细的针状物

$C_{18}H_{21}NO_3$ [299.37]

DC: $R_f = 0.43$ ($CHCl_3$: MeOH = 95:5)

熔点: 121-122°C

% C % H % N

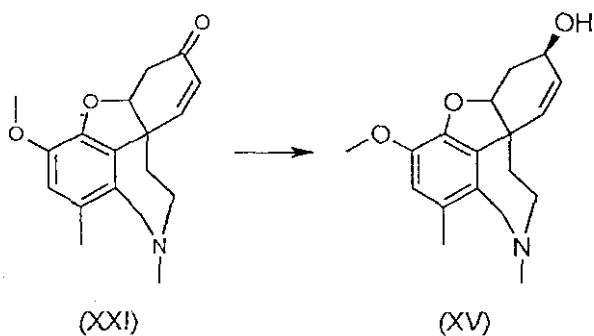
计算值 72.22 7.07 4.68

实测值 71.95 7.08 4.57

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.01 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.68–4.62 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.22–2.95 (m, 3H), 2.71 (dd, $J = 17.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20–2.01 (m, 1H), 1.87 (dt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 194.4 (s), 145.2 (s), 142.9 (s), 131.0 (s), 128.9 (s), 126.8 (d + d + s), 114.3 (d), 87.7 (d), 55.9 (q), 55.8 (t), 54.1 (t), 48.9 (s), 43.5 (q), 37.1 (t), 33.4 (t), 19.4 (q)

实施例 88

[$(\pm)$ -(4 α , 6 β , 8 α R*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-1, 11-二甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-6-醇, 1-甲基雪花胺 (MH-30)



170 mg (0.57 mmol)

1-甲基-narwedine (XXI)

0.70 ml (0.68 mmol) = 1.2 当量 L-Selectride^(R) (1 M 于 THF 中)

5 ml

无水 THF

在氮气气氛下, 将原料加入 THF 中, 并冷却至 -25°C , 然后缓慢地滴加 L-Selectride。将其在 -15°C 下搅拌 30 分钟, 其中起初的悬浮液变成透明的溶液。随后将反应混合物在 1 小时内升至室温, 用 5 滴水

水解, 搅拌 30 分钟, 加入 0.5 毫升浓的含水 NH_4OH , 再搅拌 10 分钟, 再加入 2 毫升浓的 NH_4OH , 最后用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用饱和的食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂, 其中获得 350 mg 粗产物。将该粗产物经硅胶柱 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) 纯化, 其中获得黄色油状物, 通过加入乙醚使其固化。

产率: 120 mg ($0.398 \text{ mmol} = 70\%$ 理论值) 无色粉末

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301.39]

DC: $R_f = 0.43$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$), 没有从原料中分离出

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.54 (s, 1H), 6.10 (dd, $J = 10.2, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.98 (dd, $J = 10.2, 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.99 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.20 (ddd, $J = 14.2, 12.1, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.96 (dt, $J = 14.2, 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (ddd, $J = 15.7, 3.2, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (ddd, $J = 15.5, 5.0, 2.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.60 (ddd, $J = 13.7, 4.0, 2.4 \text{ Hz}$, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 133.4 (s), 128.9 (s), 127.4 (d + d), 127.0 (s), 126.6 (s), 113.6 (d), 88.3 (d), 61.9 (d), 55.7 (q), 55.4 (t), 53.8 (t), 48.2 (s), 42.7 (q), 33.8 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

氢溴化物的制备:

将反应混合物用乙醇 (约是反应体积的一半) 水解, 搅拌 30 分钟, 然后用浓的 HBr 调节至 $\text{pH} \leq 1$, 并搅拌过夜。将产生的沉淀物抽出, 用乙醇洗涤, 并干燥。

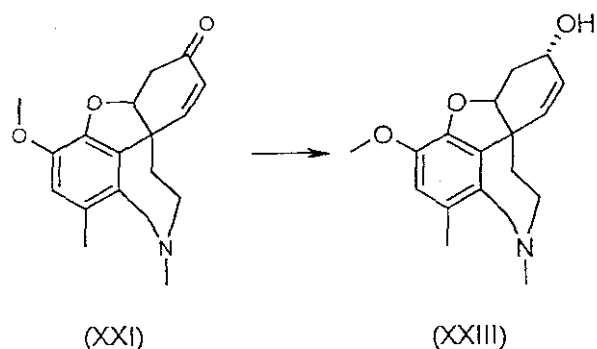
熔点: $246-250^\circ\text{C}$ (氢溴化物)

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Br} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ [391.30]

	% C	% H	% N
计算值	55.25	6.44	3.58
实测值	55.21	6.39	3.56

实施例 89

$[(\pm)-(4\alpha, 6\alpha, 8\alpha R^*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12$ -六氢-3-甲氧基-1, 11-二甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 1-甲基表雪花胺 (MH-31)



2.00 g (6.68 mmol)

1-甲基 narwedine (XXI)

150 ml

甲醇

2.50 g (6.68 mmol)

三氯化铈七水合物

0.50 g (13.4 mmol) = 2 当量 NaBH_4

在加热下, 将原料溶解在甲醇中, 然后冷却至 0°C , 加入 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 并在 0°C 下搅拌约 30 至 60 分钟。然后, 逐份加入 NaBH_4 , 并在 0 至 5°C 下再搅拌 2 小时, 其中形成沉淀物。将该反应混合物用 5 毫升 2N 盐酸水解, 在真空中将甲醇蒸馏出, 将残余物收集到 150 毫升 2N HCl 中, 用浓缩的 NH_4OH 调节至碱性(紫色沉淀物), 用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相用饱和食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂。获得 比例是约 5:1 的 1-甲基表雪花胺和 1-甲基雪花胺的异构体混合物作为粗产物, 其可以通过色谱法 (硅胶, $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 0.5\% \text{NH}_4\text{OH}$) 分离。

产率: 1.34 g (4.45 mmol = 66.6% 理论值) 无色油状物

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301.39]

DC: $R_f = 0.20$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 10.2$

Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.96 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.21 (td, $J = 13.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 14.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.75 (dddd, $J = 14.1, 5.3, 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.03 (bs, 1H), 1.69 (ddd, $J = 13.6, 10.7, 2.6$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 145.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.7 (d), 128.5 (s), 126.7 (d), 126.6 (s), 113.5 (d), 88.3 (d), 63.1 (d), 55.8 (q), 55.2 (t), 54.1 (t), 48.3 (s), 42.6 (q), 34.6 (t), 32.4 (t), 19.5 (q)

氢溴化物的制备：

将获得的 1-甲基表雪花胺收集到乙醇中，并用浓的 HBr 调节至 $\text{pH} \leq 1$ 。在冷却下使氢溴化物结晶，并将获得的沉淀物抽吸，用冷却的乙醇洗涤并干燥。

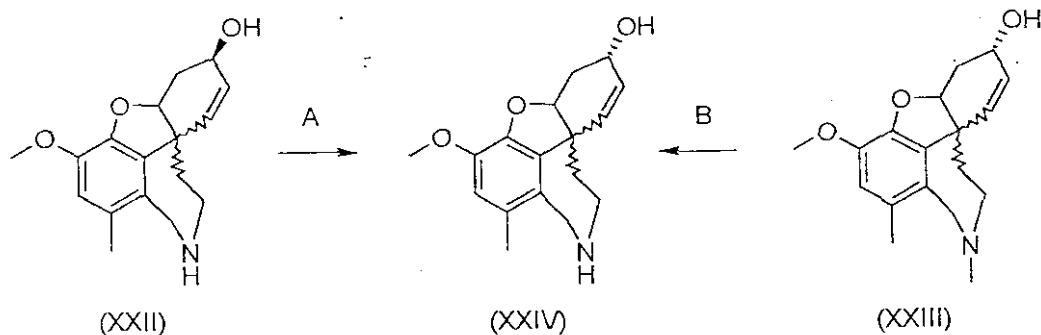
熔点： 254-255°C (氢溴化物)

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Br} \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ [391.30]

	% C	% H	% N
计算值	56.25	6.44	3.58
实测值	56.28	6.21	3.57

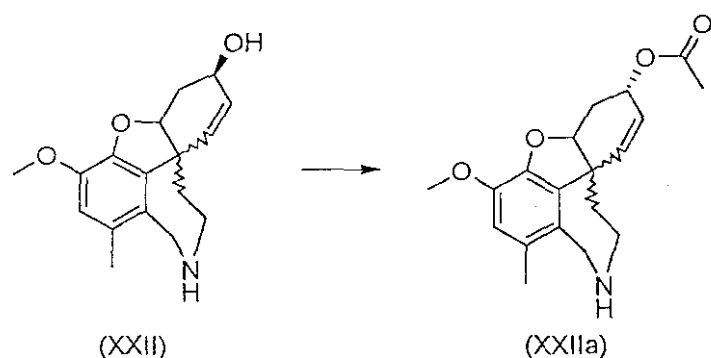
实施例 90

$[(\pm)-(4\alpha, 6\alpha, 8\alpha\text{R}^*)]-4\alpha, 5, 9, 10, 11, 12\text{-六氢-3-甲氧基-1-甲基-6H-苯并呋喃并}[3a, 3, 2\text{-ef}][2]\text{苯并氮杂草-6-醇, 1-甲基-N-脱甲基表雪花胺}$



方法 A (1-甲基-N-脱甲基雪花胺 (XXII) 的表异构化)

步骤 1 (乙酰化): [(±)-(4α, 6α, 8αR*)]-6-O-乙酰基氧基-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-1-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草 (MH-67)



100 mg (0.35 mmol)

1-甲基-N-脱甲基雪花胺 (XXII)

0.50 ml (1.74 mmol) = 5 当量 N,N-二甲基甲酰胺-双(2,2-二甲基丙基)-缩醛

0.10 ml (1.74 mmol) = 5 当量 冰醋酸

12 ml

甲苯

在氮气气氛下, 将原料在 10 毫升甲苯中加热至 80℃, 并在 1 小时内, 滴加于 2 毫升甲苯中的由 N,N-二甲基甲酰胺-双-(2,2-二甲基丙基)缩醛和冰醋酸组成的混合物。在 80℃ 下 22 小时之后, 将冷却的甲苯相用水萃取 1 次, 然后用 2N 盐酸萃取, 将酸性的含水相用浓缩氨溶液调节至碱性, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相用饱和食盐溶液洗涤,

经硫酸钠干燥，过滤，并抽出溶剂。通过柱色谱法纯化残余物。

(CHCl₃ : MeOH = 95:5).

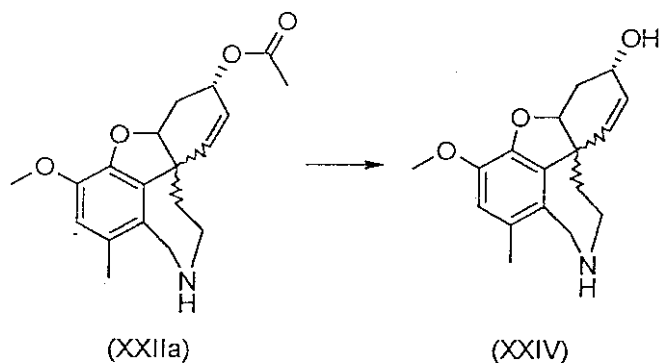
产率: 45 mg (0.14 mmol = 39% 理论值) 无色油状物

C₁₉H₂₃NO₄ [329.40]

DC: R_f = 0.20 (CHCl₃ : MeOH = 95:5)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1H), 6.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.40-3.09 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01-1.73 (m, 3H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (s), 145.3 (s), 142.8 (s), 133.0 (s), 130.5 (s), 128.4 (d), 127.2 (d), 127.0 (s), 113.5 (d), 87.3 (d), 66.4 (d), 55.8 (q), 48.8 (s + t), 47.1 (t), 40.4 (t), 28.2 (t), 21.1 (q), 19.4 (q)

步骤 2: 酯的水解 (MH-78)



17 mg (0.05 mmol) 6-O-乙酰基-1-甲基-N-脱甲基表雪花胺 (XXIIa)

0.5 ml 甲醇

0.1 ml 2N KOH

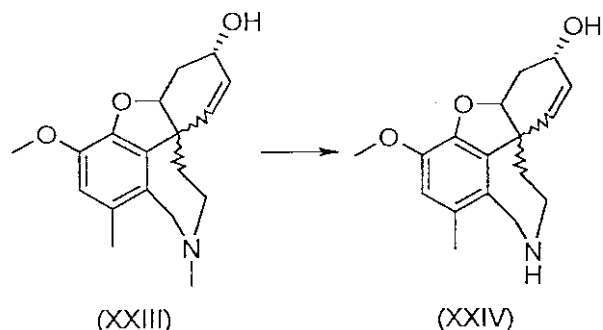
17 mg (0.12 mmol) = 2.4 当量 碳酸钾

将反应剂一起在室温下搅拌。在反应结束之后，加入 1 毫升水，抽出甲醇，用 4 毫升 2N 盐酸使其酸化，用乙酸乙酯洗涤含水相，然后，用浓缩的氨水溶液调节至碱性，并用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱和食盐溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并抽出溶剂。

C₁₇H₂₁NO₃ [287.36]

DC: $R_f = 0.07$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

方法 B (1-甲基表雪花胺的脱甲基化) (MH-94)



0.80 g (2.65 mmol)

1-甲基表雪花胺(XXIII)

1.50 g (6.63 mmol) = 2.5 当量 偶氮二羧酸-双-(2-甲基-2-丙基酯)

80 ml

四氢呋喃

将试剂一起在室温下搅拌 24 小时, 然后抽出溶剂。将残余物收集到于二氯甲烷中的三氟乙酸中, 搅拌 30 分钟, 在冰浴中用浓缩的氨水溶液调节至碱性, 并用二氯甲烷萃取。将有机相用饱和的食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂。粗产物经柱色谱法 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) 纯化。

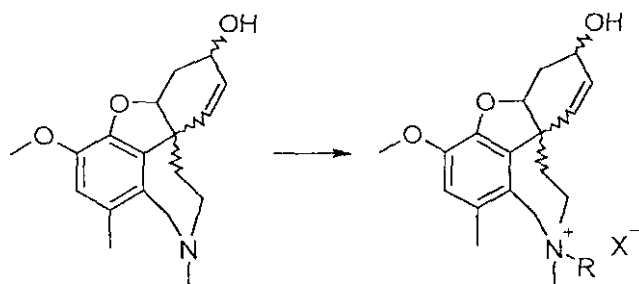
产率: 400 mg (1.39 mmol = 53% 理论值) 无色油状物

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [287.36]

DC: $R_f = 0.10$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1H), 6.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.26 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00-1.64 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 145.4 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.6 (d), 130.7 (s), 127.2 (d), 126.8 (s), 113.3 (d), 88.2 (d), 63.1 (d), 55.9 (q), 48.9 (t), 48.8 (s), 47.2 (t), 32.2 (t), 28.2 (t), 19.5 (q)

季化 1-甲基- 和 1-甲基表-雪花胺衍生物的一般操作规则 (实施例 90-99)

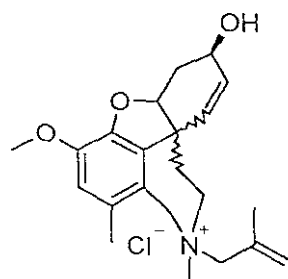


将原料溶解 *在非常少的 DMF 中，加入烷基卤，并将反应混合物加热（一般不超过烷基卤的沸点温度，但是最大是 70°C）。借助于 DC 确定反应结束，然后，在搅拌下将反应混合物缓慢地滴加到乙醚中（在多数情况下易于出现油状物），抽吸沉淀物，并用乙醚洗涤。为了纯化和为了除去残余的 DMF，将沉淀物溶解在乙醇中，并再次在乙酸乙酯中沉淀出，然后在真空干燥箱中在 50°C 下干燥。

DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$, R_f 通常略微超过初始值

实施例 90

[(±)-(4α, 6β, 8αR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-(2-甲基-2-丙烯基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘啶，氯化物 (MH-33)



(XLI)

280 mg (0.94 mmol)

1-甲基雪花胺 (XV)

0.30 ml (3.08 mmol) = 3 当量

1-氯-2-甲基丙-2-烯

5.00 ml

二甲基甲酰胺

在 70℃ 下进行该反应, 并在 2 小时之后, 通过将反应混合物滴加到 25 毫升二乙醚中进行处理。

产率: 270 mg (0.69 mmol = 73% 理论值) 无色粉末

$C_{22}H_{30}ClNO_3$ [391.94]

DC: $R_f = 0.10$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

熔点: 239-241℃

$C_{22}H_{30}ClNO_3 \cdot 1.4 H_2O$ [417.14]

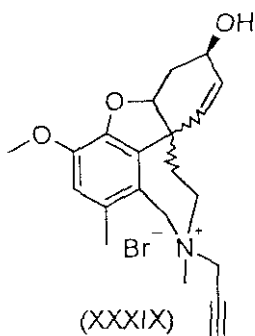
* 在 $R = CH_2Cl$ 时, 二氯甲烷 (p. A. 99.5%) 被用作溶剂或试剂。

	% C	% H	% N
计算值	63.34	7.92	3.36
实测值	63.22	7.85	3.59

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.6 (s), 134.2 (s), 133.5 (s), 131.1 (s), 130.9 (d), 127.5 (t), 124.9 (d), 115.9 (s), 114.4 (d), 86.3 (d), 73.0 (t), 60.8 (t), 59.4 (d), 55.5 (q), 46.3 (s), 43.0 (q), 31.1 (t), 23.8 (q), 18.9 (q)

实施例 91

[(±)-(4a α , 6 β , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-(2-丙炔基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘酮, 溴化物 (MH-38)



349 mg (1.16 mmol) 1-甲基雪花胺 (XV)
 0.13 ml (1.16 mmol) 3-溴-1-丙炔 (炔丙基溴)
 4.00 ml 二甲基甲酰胺

在 60℃ 下进行该反应，并在 19 小时之后，通过将反应混合物滴加到 80 毫升二乙醚中进行处理。

产率: 300 mg (0.71 mmol = 62% 理论值) 本色粉末

$C_{21}H_{26}BrNO_3$ [420.35]

DC: $R_f = 0.09$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

熔点: 216-218°C

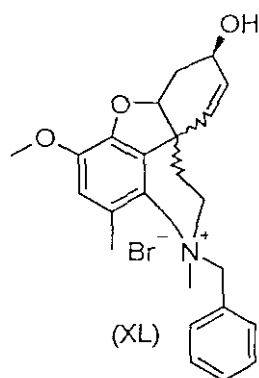
$C_{21}H_{26}BrNO_3 \times 0.35 H_2O \times 0.25 C_3H_7NO$ [444.93]

	% C	% H	% N
计算值	58.72	6.44	3.90
实测值	58.70	6.37	3.94

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.8 (s), 144.7 (s), 133.4 (s), 131.0 (s), 125.2 (d), 115.3 (s), 114.5 (d), 86.2 (d), 83.7 (d), 72.6 (t), 60.6 (t), 59.7 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 43.0 (q), 31.0 (t), 18.8 (q)

实施例 92

[(±)-(4a α , 6 β , 8aR^{*})]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-苯基甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘酮, 溴化物 (MH-39)



242 mg (0.80 mmol)

1-甲基雪花胺 (XV)

0.25 ml (1.01 mmol) = 1.4 当量

苄基溴

4.00 ml

二甲基甲酰胺

在 60℃ 下进行该反应，并在 10 分钟之后处理。

产率: 262 mg (0.55 mmol = 69% 理论值) 本色粉末

$C_{25}H_{30}BrNO_3$ [472.42]

DC: $R_f = 0.08$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

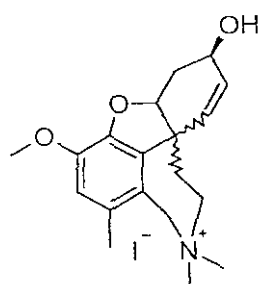
熔点: 246–248°C

	% C	% H	% N
计算值	63.56	6.40	2.96
实测值	63.35	6.34	2.93

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.7 (s), 133.4 (d), 130.7 (s), 130.4 (d), 129.0 (d), 128.1 (s), 114.5 (d), 86.3 (d), 59.7 (t), 59.5 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 18.6 (q)

实施例 93

[(±)-(4 α , 6 β , 8 α R*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11, 11-三甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘鎓，碘化物 (MH-83)



(XLII)

140 mg (0.46 mmol)

1-甲基雪花胺 (XV)

198 mg (1.39 mmol) = 3 当量

甲基碘

4.00 ml

二甲基甲酰胺

在 40℃ 下进行该反应, 并在 1.5 小时之后通过将反应混合物滴加到 30 毫升二乙醚中来进行处理。

产率: 146 mg (0.54 mmol = 71% 理论值) 浅棕色粉末

$C_{19}H_{26}INO_3$ [443.32]

DC: $R_f = 0.05$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

熔点: 278-280°C

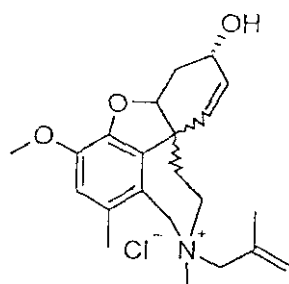
$C_{19}H_{26}INO_3 \cdot 0.3 H_2O$ [448.72]

	% C	% H	% N
计算值	50.86	5.97	3.12
实测值	50.57	5.85	3.43

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.6 (s), 144.1 (s), 132.8 (s), 131.6 (s), 114.2 (d), 86.3 (d), 62.6 (t), 59.5 (d), 55.4 (q), 45.9 (s), 31.0 (t), 18.4 (q)

实施例 94

[(±)-(4 α , 6 β , 8 α R*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-(2-甲基-2-丙烯基)-6H-苯并呋喃[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂萘酮, 氯化物 (MH-66)



(XLIV)

150 mg (0.50 mmol) 1-甲基表雪花胺 (XXIII)

45.0 mg (1.50 mmol) = 3 当量 1-氯-2-甲基丙-2-烯

4.00 ml 二甲基甲酰胺

在 70℃ 下进行该反应, 并在 100 分钟之后通过将反应混合物滴加到 50 毫升二乙醚中来进行处理。

产率: 160 mg (0.41 mmol = 82% 理论值) 无色粉末

$C_{22}H_{30}ClNO_3$ [391.94]

DC: $R_f = 0.09$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

熔点: 162-164°C

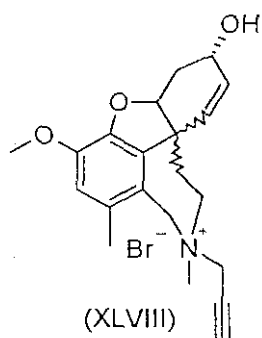
$C_{22}H_{30}ClNO_3 \times 0.7 H_2O \times 0.15 C_3H_7NO$ [415.51]

	% C	% H	% N
计算值	64.90	7.87	3.88
实测值	64.77	7.68	3.95

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.7 (s), 134.2 (s), 134.1 (s), 131.1 (d), 127.5 (t), 114.4 (d), 87.3 (d), 73.0 (t), 60.7 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 23.8 (q), 18.9 (q)

实施例 95

[(±)-(4aα, 6a, 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-(2-丙炔基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘鎓, 溴化物 (MH-71)



150 mg (0.50 mmol)

1-甲基表雪花胺 (XXIII)

180 mg (1.50 mmol) = 3 当量

3-溴-1-丙炔 (炔丙基溴)

4.00 ml

二甲基甲酰胺

在 70℃ 下进行该反应, 并在 2.5 小时之后通过将反应混合物滴加到 30 毫升二乙醚中来进行处理。

产率: 167 mg (0.40 mmol = 82% 理论值) 浅棕色粉末

$C_{21}H_{26}BrNO_3$ [420.35]

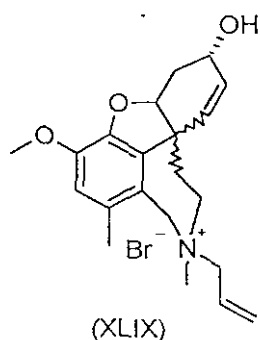
DC: $R_f = 0.09$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

熔点: 158-162°C

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.8 (s), 133.9 (s), 131.2 (s), 114.5 (d), 87.2 (d), 83.7 (d), 72.6 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.9 (t), 18.8 (q)

实施例 96

[(±)-(4a α , 6 α , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-(2-丙烯基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草鎓, 溴化物 (MH-72)



150 mg (0.50 mmol)

1-甲基表雪花胺 (XXIII)

0.13 ml (1.50 mmol) = 3 当量
溴)

3-溴-1-丙烯 (烯丙基

4.00 ml

二甲基甲酰胺

在 60°C 下进行该反应, 并在 2 小时之后进行处理。

产率: 150 mg (0.36 mmol = 64% 理论值) 浅棕色粉末

$C_{21}H_{28}BrNO_3$ [422.36]

DC: $R_f = 0.11$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

熔点: 140-145°C

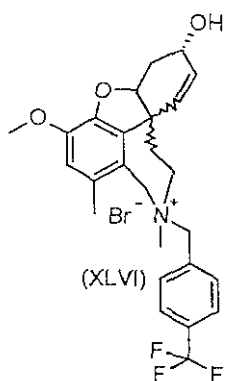
$C_{21}H_{28}BrNO_3 \times 1 H_2O \times 0.25 C_3H_7NO$ [458.64]

	% C	% H	% N
计算值	56.96	6.98	3.82
实测值	56.69	6.65	4.05

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.7 (s), 134.5 (d), 134.0 (s), 131.1 (s), 128.3 (s), 126.1 (d), 115.3 (d), 114.4 (d), 87.2 (d), 60.7 (d), 59.8 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.8 (q)

实施例 97

[(±)-(4a α , 6 α , 8aR^{*})]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-(4-(三氟甲基)苯基甲基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘酮, 溴化物 (MH-75)



150 mg (0.50 mmol)

1-甲基表雪花胺 (XXIII)

357 mg (1.50 mmol) = 1.4 当量

4-三氟甲基-苄基溴

4.00 ml

二甲基甲酰胺

在 70℃ 下进行该反应并在 1 小时进行处理。

产率: 142 mg (0.26 mmol = 53% 理论值) 浅黄色粉末

$C_{26}H_{29}BrF_3NO_3$ [540.42]

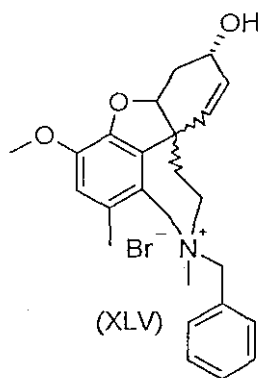
DC: $R_f = 0.10$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

熔点: 178-182°C

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.8 (s), 134.4 (d + d), 134.2 (d), 132.6 (s), 131.2 (s), 130.9 (s), 130.3 (s), 126.6 (d), 125.8 (s), 121.2 (d), 114.5 (d), 87.3 (d), 60.8 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 34.3 (t), 18.7 (q)

实施例 98

[(±)-(4a α , 6 α , 8aR^{*})]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-11-(苯基甲基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萆蒎, 溴化物 (MH-76)



153 mg (0.51 mmol)

1-甲基表雪花胺 (XXIII)

92 mg (0.51 mmol)

苄基溴

4.00 ml

二甲基甲酰胺

在 70℃ 下进行该反应, 并在 3 小时之后进行处理。

产率: 150 mg (0.32 mmol = 63% 理论值) 浅棕色粉末

$C_{25}H_{30}BrNO_3$ [472.42]

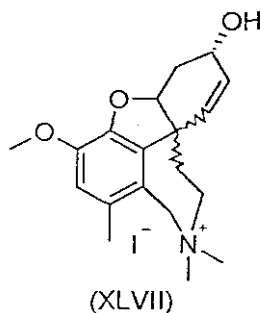
DC: $R_f = 0.11$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

熔点: 169-175℃

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.6 (s), 134.1 (s), 133.4 (d), 131.0 (s), 130.4 (d), 128.9 (d), 128.1 (s), 114.4 (d), 87.2 (d), 61.8 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.6 (q)

实施例 99

[(±)-(4a α , 6 α , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11, 11-三甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萆, 碘化物 (MH-81)



210 mg (0.70 mmol) 1-甲基表雪花胺 (XXIII)
 290 mg (2.10 mmol) = 3 当量 甲基碘
 4.00 ml 二甲基甲酰胺

在 70℃ 下进行该反应, 并在 2 小时之后通过将反应混合物滴加到 30 毫升二乙醚中来进行处理。

产率: 240 mg (0.54 mmol = 77% 理论值) 浅棕色粉末

$C_{19}H_{26}INO_3$ [443.32]

DC: $R_f = 0.05$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

熔点: > 280℃ 下分解

	% C	% H	% N
计算值	51.48	5.91	3.16
实测值	51.25	5.75	3.32

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.7 (s), 133.6 (s), 131.1 (s), 114.4 (d), 87.1 (d), 62.2 (t), 60.7 (q), 55.5 (q), 48.4 (d), 46.2 (s), 31.5 (t), 18.9 (q)

制备雪花胺-N-氧化物的一般操作规则 (实施例 100-101)

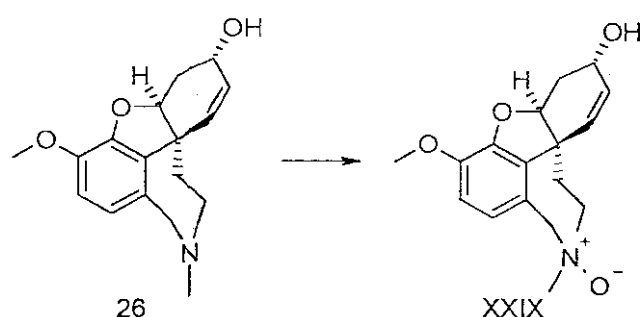
1 当量	雪花胺衍生物
1-1.5 当量	3-氯过苯甲酸
100 ml	氯仿/1 g 雪花胺衍生物
0.7 ml	H_2O_2 (35%)/1 g 雪花胺衍生物

将 3-氯过苯甲酸溶解在 1/3 氯仿中, 加入过氧化氢, 并搅拌 2 分钟。然后, 将该溶液加入雪花胺衍生物于 2/3 氯仿的溶液中, 搅拌 15 分钟, 蒸发浓缩, 并借助于柱色谱法 (梯度: $CHCl_3 : MeOH = 9:1 \rightarrow MeOH$) 纯化。

实施例 101

[4aS-(4 α a, 6 α , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-11-甲基

-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 11-氧化物, 表雪花胺-N-氧化物 (Pi-23)



49.7 mg (0.17 mmol) 表雪花胺 (26)

29.9 mg (0.17 mmol) 3-氯过苯甲酸

0.03 ml 过氧化氢(35%)

5 ml 氯仿

产率: 37 mg (71% 理论值)

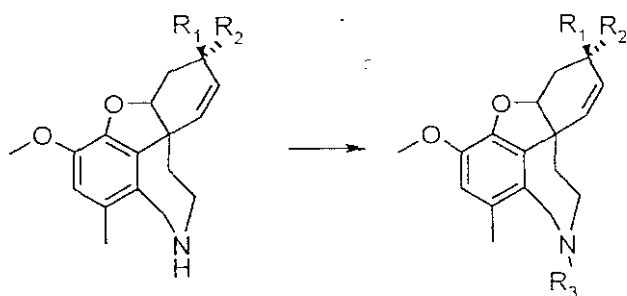
$C_{17}H_{21}NO_4$ [303.36]

DC: $R_f = 0.05$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.67 (s, 2H), 5.96 (bs, 2H), 4.78 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67-3.41 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (dt, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 1H), 2.05 (bs, 1H), 1.74 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H)

由于在氯仿中快速形成溶剂合物和结晶, 所以不能记录下 ^{13}C -谱, 但是可以通过 x-射线晶体学确定结构。

制备 N-取代的 1-甲基雪花胺衍生物的一般操作规则 (实施例 102-106)



200 mg (0.70 mmol)
-表雪花胺)

1-甲基-N-脱甲基雪花胺(或

192 mg (1.39 mmol) = 2 当量 碳酸钾

117 mg (0.78 mmol) = 1.1 当量 碘化钠

(0.84 mmol) = 1.2 当量 取代的烷基卤

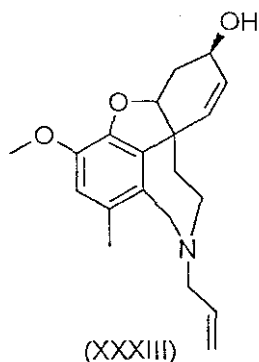
10 ml

丙酮, 在 4 Å 分子筛上干燥

将碘化钠、碳酸钾和原料在研磨盘中彻底粉化, 将该混合物与一些玻璃珠一起加入烧瓶中, 并悬浮在无水丙酮中。将取代的烷基卤按剂量加入, 并将该反应混合物在回流下加热。在反应结束之后, 将反应混合物在真空下蒸发至干燥, 并将残余物收集到 2N HCl 中, 将含水相用乙酸乙酯洗涤, 然后用浓的氨水调节至碱性, 并且再次用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用饱和食盐溶液洗涤。经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂。粗产物通过硅胶柱 (流动相: CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH) 纯化。

实施例 102

[(±)-(4α, 6β, 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-1-甲基-11-(2-丙烯基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 1-甲基-N-烯丙基雪花胺 (MH-25)



200 mg (0.70 mmol) 1-甲基-N-脱甲基雪花胺 (XXII)

0.07 ml (0.84 mmol) =

1.2 当量

1-溴-2-丙烯 (烯丙基溴)

在 10 小时之后, 反应结束。

产率: 50 mg (0.15 mmol = 22% 理论值) 黄色油

$C_{20}H_{25}NO_3$ [327.43]

DC: $R_f = 0.17$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

$C_{20}H_{25}NO_3 \times 0.8 H_2O$ [341.83]

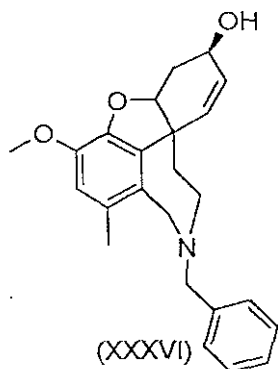
	% C	% H	% N
计算值	70.27	7.84	4.10
实测值	70.18	7.60	4.05

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.03-5.78 (m, 2H), 5.18 (bs, 1H), 5.11 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.12 (bs, 1H), 4.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.32-3.02 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.57 (ddd, $J = 13.7, 3.4, 2.7$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 136.0 (d), 133.6 (s), 129.1 (s), 127.4 (d), 127.2 (d), 126.9 (s), 117.5 (t), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 52.9 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.9 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

实施例 103

[$(\pm)$ -(4a α , 6 β , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-1-甲基

-11-(苯基甲基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇,
1-甲基-N-苄基雪花胺 (MH-26)



200 mg (0.70 mmol) 1-甲基-N-脱甲基雪花胺 (XXII)

0.1 ml (0.84 mmol) =

1.2 当量

溴甲基苯 (苄基溴)

在 24 小时之后, 反应结束。

产率: 140 mg (0.37 mmol = 53% 理论值) 黄色油

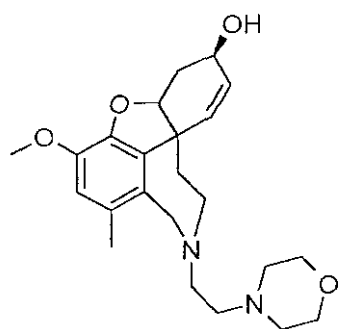
$C_{24}H_{27}NO_3$ [377.48]

DC: $R_f = 0.36$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH)

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.13 (bs, 1H), 4.00 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (td, $J = 14.1, 12.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.13 (td, $J = 14.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.74-2.37 (m, 2H), 2.19-1.93 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.57 (dt, $J = 13.7, 3.0$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (s), 143.0 (s), 138.9 (s), 133.6 (s), 129.2 (s), 128.7 (d), 128.2 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.9 (d), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.4 (t), 55.8 (q), 52.4 (t), 52.2 (t), 48.5 (s), 33.7 (t), 29.8 (t), 19.1 (q)

实施例 104

$[(\pm)-(4\alpha, 6\beta, 8\alpha R^*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-$ 六氢-3-甲氧基-1-甲基-11-(2-(4-吗啉基)乙基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-6-醇, 1-甲基-N-吗啉代乙基-雪花胺 (MH-28)



(XXXV)

200 mg (0.70 mmol) 1-甲基-N-脱甲基雪花胺 (XXII)

155 mg (0.84 mmol) =

1.2 当量

4-(2-氯乙基)吗啉氢氯化物

在 24 小时之后, 反应结束。

产率: 210 mg (0.52 mmol = 75% 理论值) 黄色油

$C_{23}H_{32}N_2O_4$ [400.52]

DC: $R_f = 0.51$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

$C_{23}H_{32}N_2O_4 \cdot 0.9 H_2O$ [416.72]

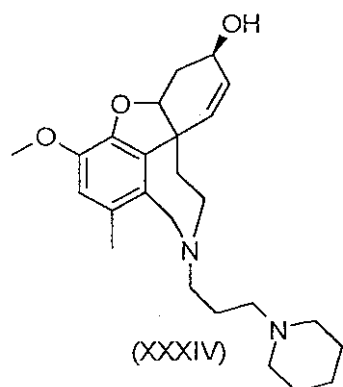
	% C	% H	% N
计算值:	66.29	8.17	6.72
实测值:	66.28	8.09	6.85

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.13 (bs, 1H), 4.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.30 (ddd, $J = 14.3, 12.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.10 (dt, $J = 14.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.76-2.58 (m, 4H), 2.55-2.41 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.55 (dd, $J = 13.7, 2.8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.1 (s), 143.0

(s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.4 (d), 127.1 (d), 126.9 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 66.7 (t + t), 66.6 (t), 61.9 (d), 57.1 (t), 55.8 (q), 54.0 (t + t), 53.4 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

实施例 105

$[(\pm)-(4a\alpha, 6\beta, 8aR^*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12$ -六氢-3-甲氧基-1-甲基-11-(3-(1-哌啶基)丙基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 1-甲基-N-哌啶子基丙基-雪花胺 (MH-29)



200 mg (0.70 mmol) 1-甲基-N-脱甲基雪花胺 (XXII)

166 mg (0.84 mmol) =

1.2 当量 1-(3-氯丙基)哌啶氢氯化物

在 24 小时之后, 反应结束。

产率: 180 mg (0.44 mmol = 63% 理论值) 黄色油

$C_{25}H_{36}N_2O_3$ [412.58]

DC: $R_f = 0.27$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

$C_{25}H_{36}N_2O_3 \times 0.50 H_2O$ [421.58]

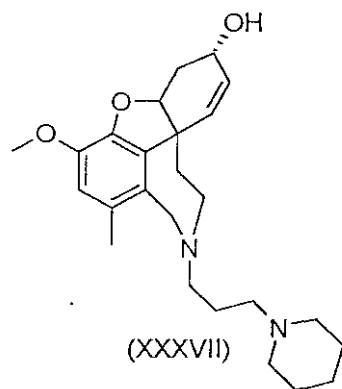
	% C	% H	% N
计算值	71.23	8.85	6.64
实测值	71.33	8.97	6.60

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.12

(bs, 1H), 4.08 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (ddd, $J = 14.2, 12.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 14.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.71–2.13 (m, 10H), 2.24 (s, 3H), 2.07–1.88 (m, 2H), 1.77–1.35 (m, 9H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 144.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.3 (d + d), 127.2 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 54.5 (t + t + t), 53.3 (t), 51.4 (t), 48.5 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 25.7 (t + t), 25.0 (t), 24.2 (t), 19.5 (q)

实施例 106

$[(\pm)-(4\alpha, 6\beta, 8\alpha R^*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12$ -六氢-3-甲氧基-1-甲基-11-(3-(1-哌啶基)丙基)-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 1-甲基-N-哌啶子基丙基-表雪花胺 (MH-117)



100 mg (0.35 mmol) 1-甲基表雪花胺 (XXIV)

83 mg (0.42 mmol) =

1.2 当量 (1-(3-氯丙基)哌啶氢氯化物

在 28 小时之后, 反应结束。

产率: 60 mg (0.15 mmol = 42% 理论值) 浅黄色油

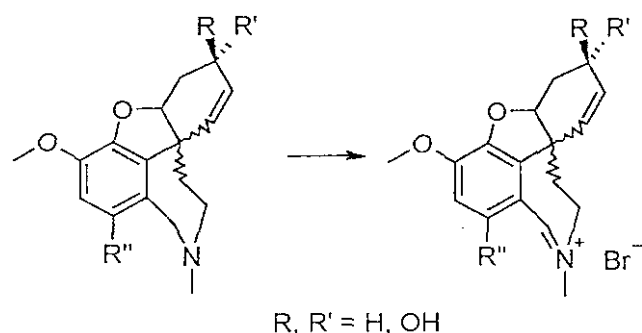
$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ [412.58]

DC: $R_f = 0.12$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.2$, 1H), 4.70–4.57 (m, 1H), 4.54 (bs,

1H), 4.05 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (ddd, $J = 13.5, 12.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.09 (dt, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.75 (dt, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.56-2.27 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (td, $J = 13.1, 4.0$, 2H), 1.81-1.38 (m, 9H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 144.9 (s), 142.7 (s), 133.4 (s), 131.3 (s), 128.3 (d + d), 127.0 (s), 113.3 (d), 88.1 (d), 63.0 (d), 57.2 (t), 55.7 (q), 54.4 (t + t + t), 53.1 (t), 51.6 (t), 48.4 (s), 33.1 (t), 29.5 (t), 25.6 (t + t), 24.8 (t), 24.1 (t), 19.5 (q)

制备溴化雪花铵衍生物的一般操作规程 (实施例 107-109)



1 当量 雪花胺衍生物

1 当量 N-溴琥珀酰亚胺

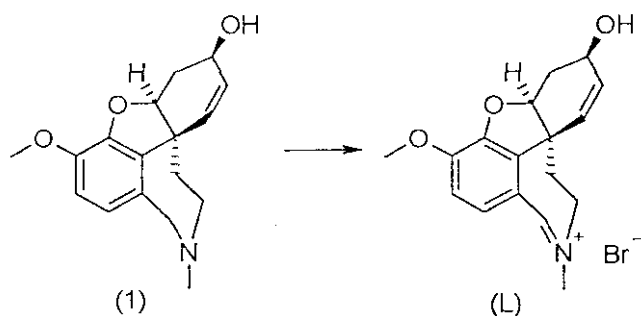
50 ml 二氯甲烷或氯仿, 经 P_2O_5 /1 g 雪花胺衍生物蒸馏

将原料溶解在溶剂中, 并在搅拌下加入 N-溴琥珀酰亚胺。立即形成沉淀物, 在一适当时间之后, 抽吸该沉淀, 洗涤并抽吸干燥。

因此获得的产物通常是非常纯的, 但是大量的溶剂是非常重要的, 因为否则琥珀酰亚胺被拖入该物质中, 致使后者事后难以纯化。

实施例 107

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10-四氢-6-羟基-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘酮, 溴化物, 溴化雪花铵 (MH-119)



200 mg (0.7 mmol) 雪花胺 (1)

124 mg (0.7 mmol) N-溴琥珀酰亚胺

10 ml 二氯甲烷或氯仿, 经 P_2O_5 蒸馏

在 10 分钟之后, 抽吸产生的沉淀。

产率: 230 mg (0.63 mmol = 90% 理论值) 浅黄色粉末

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366.25]

DC: $R_f = 0.58$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

熔点: 216-219°C

$C_{17}H_{20}BrNO_3 \times 0.1 HBr$ [374.34]

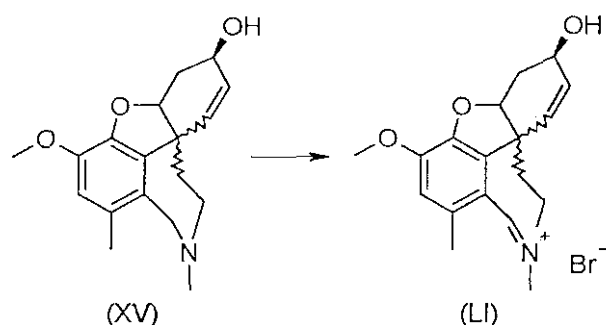
	% C	% H	% N
计算值	54.55	5.41	3.74
实测值	54.52	5.36	3.66

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.38 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.15 (m, 3H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (d), 151.3 (s), 146.2 (s), 136.9 (s), 133.0 (d), 129.8 (d), 126.4 (d), 115.0 (s), 112.9 (d), 87.0 (d), 58.9 (d), 56.4 (q), 54.0 (t), 51.5 (q), 45.9 (s), 31.1 (t), 29.7 (t)

实施例 108

$[(\pm) - (4\alpha, 6\beta, 8\alpha^*)] - 4a, 5, 9, 10$ -四氢-6-羟基-3-甲氧基-1,11-二

甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘酮, 溴化物, 1-甲基
溴化雪花铵 (Pi-8)



200 mg (0.66 mmol) 1-甲基雪花胺 (XV)

118 mg (0.66 mmol) N-溴琥珀酰亚胺

5 ml 氯仿

在 5 分钟之后, 产生橘黄色沉淀物, 在 15 分钟之后抽吸该沉淀物。
将该沉淀物 (162 mg) 用二乙醚洗涤 2 次。蒸发浓缩滤液, 收集到少
量乙醇中, 并在二乙醚中析出 (54 mg)。

产率: 216 mg (0.57 mmol = 86% 理论值) 橘黄色粉末

$C_{18}H_{22}BrNO_3$ [380.28]

DC: $R_f = 0.02$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

熔点: 223-226°C

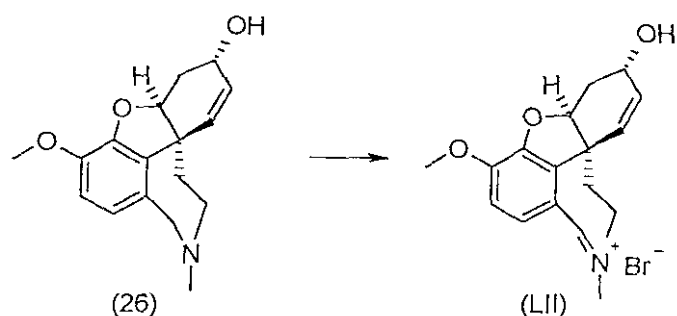
$C_{18}H_{22}BrNO_3 \times 0.35 HBr$ [408.60]

	% C	% H	% N
计算值	52.91	5.51	3.43
实测值	52.99	5.52	3.48

^1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.1, 4.5$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.17-3.95 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.40-1.96 (m, 4H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 166.4 (d), 150.5 (s), 144.7 (s), 140.4 (s), 136.7 (s), 128.4 (d), 127.9 (d), 114.9 (d), 113.9 (s), 86.5 (d), 58.7 (d), 56.3 (q), 54.4 (t), 50.5 (q), 47.0 (s), 35.1 (t), 29.4 (t), 18.9 (q)

实施例 109

[4aS-(4a α , 6 α , 8aR^{*})]-4a, 5, 9, 10-四氢-6-羟基-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘鎓, 溴化物, 溴化表雪花铵 (Pi-13)



0.78 g (2.71 mmol) 表雪花胺 (26)

0.48 g (2.71 mmol) N-溴琥珀酰亚胺

6 ml 无水氯仿

在 3 分钟之后, 产生黄色沉淀物, 抽吸该沉淀, 并用二乙醚洗涤 2 次。通过蒸发该滤液并滴加至 60 毫升二乙醚获得第二馏份。为了纯化, 将该第二馏份溶解在少量乙醇中并滴加到二乙醚中。

产率: 0.91 g (2.48 mmol = 92% 理论值)

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ [366.25]

DC: $R_f = 0.05$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$)

熔点: 205-210°C

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 \times 0.3 \text{HBr}$ [390.52]

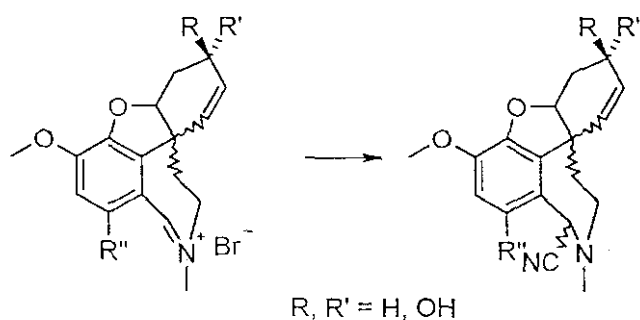
	% C	% H	% N
计算值	52.28	5.24	3.59
实测值	52.12	5.18	3.88

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H),

5.68 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 1H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 167.3 (d), 151.2 (s), 146.5 (s), 137.3 (s), 134.4 (d), 133.0 (d), 126.0 (d), 115.0 (s), 113.0 (d), 88.0 (d), 60.7 (d), 56.4 (q), 54.2 (t), 51.4 (q), 46.2 (s), 31.5 (t), 30.8 (t)

制备雪花胺 -12-甲腈衍生物的一般操作规程

(实施例 110-113)



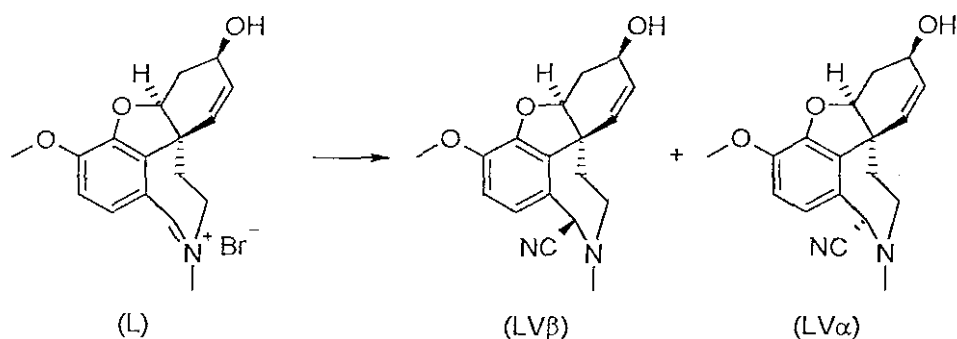
1 当量	雪花胺衍生物
3 当量	氰化钾
30 ml	水/1 g 雪花胺衍生物
10 ml	二乙醚/1 g 雪花胺衍生物

在分液漏斗中，将原料溶解在水中，并将该溶液覆盖一层乙醚。然后加入固体氰化钾（新研磨的），其中在含水相中立即形成白色沉淀。在约 2 至 3 分钟之后，通过摇晃在醚相中萃取产物。使用乙醚和在难溶衍生物的情况下使用氯仿将含水相萃取尽，合并有机相，用饱和食盐水溶液洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并抽出溶剂。如果需要，将获得的产物经硅胶柱（流动相： $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$ ，除非另有说明）纯化。

实施例 110

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基

-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-12-甲腈, 雪花胺-12-甲腈 (MH-123)



3.50 g (9.56 mmol)

溴化雪花胺 (L)

1.90 g (28.7 mmol) = 3 当量

氰化钾

100 ml

水

40.0 ml

二乙醚

根据一般操作规则进行该反应。

粗产率 > 2 g

将异构体比例是约 9:1 的油状粗混合物溶解在尽可能少的乙醇中, 并在搅拌下使主要异构体结晶。抽吸沉淀物, 用乙醇洗涤, 并将滤液和洗涤液合并, 然后蒸发浓缩。重复该过程直至分离出大量的纯的主要异构体。

产率: 990 mg (3.28 mmol = 34% 理论值) 白色粉末

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312.37]

残留下由二种异构体 (比例 9:1) 和雪花胺组成的混合物, 该混合物是在分离主要异构体期间产生的, 该混合物可以经柱纯化。从该柱中再次析出比例是 9:1 的异构体混合物, 因为在该柱上其相互转化。

DC: $R_f = 0.77$ 主要异构体

0.63 次要异构体 ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

熔点: 151-155°C

$C_{18}H_{20}N_2O_3 \cdot 0.1 H_2O$ [314.17]

% C % H % N

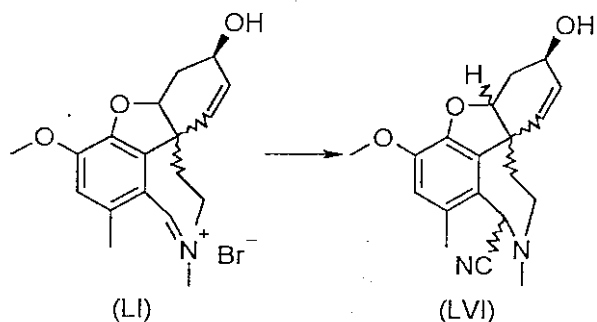
计算值 68.82 6.48 8.92

实测值 68.85 6.32 8.69

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.70 (s, 2H), 6.35 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 10.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.15 (dt, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (dd, $J = 15.0, 13.6$ Hz, 1H), 2.91 (dt, $J = 15.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.74–2.61 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.98–2.08 (m, 2H), 1.78 (ddd, $J = 13.7, 5.0, 1.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 146.7 (s), 145.6 (s), 132.9 (s), 128.2 (d), 126.9 (d), 124.2 (s), 122.5 (s), 111.6 (d), 88.9 (d), 61.6 (d + d), 55.9 (q), 49.9 (t), 48.1 (s), 46.1 (q), 36.4 (t), 29.7 (t)

实施例 111

$[(\pm) - (4\alpha, 6\beta, 8\alpha R^*)] - 4a, 5, 9, 10, 11, 12\text{-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-6H-苯并呋喃并}[3a, 3, 2\text{-ef}][2]\text{苯并氮杂萘-12-甲腈, 1-甲基雪花胺-12-甲腈 (Pi-12)}$



300 mg (0.79 mmol)

溴化 1-甲基雪花胺 (LI)

154 mg (2.36 mmol) = 3 当量

氯化钾

20.0 ml

水

分离出 205 mg 白色粗产物。

试图通过柱色谱分离法 (纯乙酸乙酯作为流动相) 分离非对映异构体。然而, 在这种情况下, 不能实现非对映异构体的分离。

产率: 151 mg (0.46 mmol = 59% 理论值)

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ [326.39]

DC: $R_f = 0.30/0.65$ (非对映异构体混合物; 乙酸乙酯)

熔点: 72–73°C

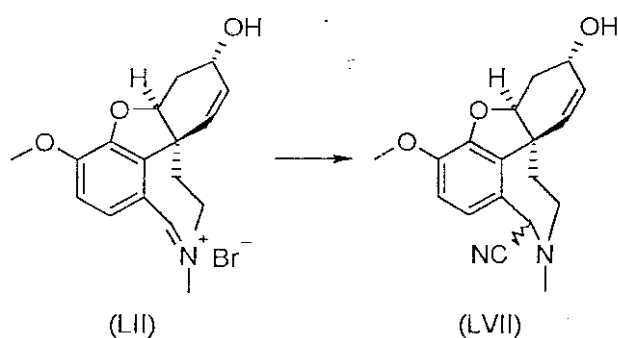
$C_{19}H_{22}N_2O_3 \cdot 0.5 H_2O$ [335.39]

	% C	% H	% N
计算值	68.04	6.91	8.35
实测值	67.91	6.62	8.20

^1H -NMR (由二种异构体组成的混合物, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.59 (s, 1H), 6.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.4H), 6.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.6H), 6.01 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 0.6H), 4.83 (s, 0.4H), 4.57 (bs, 0.6H), 4.50 (bs, 0.4H), 4.12 (dt, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.88 (dt, $J = 14.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.70 (bs, 1H), 2.62 (s, 1.8H), 2.60 (s, 1.2H), 2.31 (s, 3H), 2.10–1.92 (m, 2H), 1.87–1.68 (m, 1H); ^{13}C -NMR (由二种异构体组成的混合物, 100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (s), 145.4 (s), 145.3 (s), 144.8 (s), 135.7 (s), 133.6 (s), 129.7 (d), 129.3 (d), 129.6 (s), 128.7 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 122.9 (s), 122.8 (s), 116.7 (s), 115.3 (s), 114.5 (d), 114.4 (d), 89.4 (d), 88.9 (d), 62.3 (d), 62.2 (d), 57.9 (d), 56.6 (d), 56.5 (q), 56.3 (q), 51.0 (t), 50.3 (t), 49.0 (s), 47.9 (s), 47.2 (q), 47.2 (s), 36.8 (t), 33.7 (t), 30.2 (t), 20.3 (q), 19.3 (q)

实施例 112

[4aS-(4a α , 6 α , 8aR *)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-12-甲腈, 表雪花胺-12-甲腈 (Pi-14)



500 mg (1.37 mmol)

溴化表雪花铵 (LII)

270 mg (4.10 mmol) = 3 当量

氰化钾

15.0 ml

水

产率: 0.33 g (1.06 mmol = 77% 理论值)

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312.37]

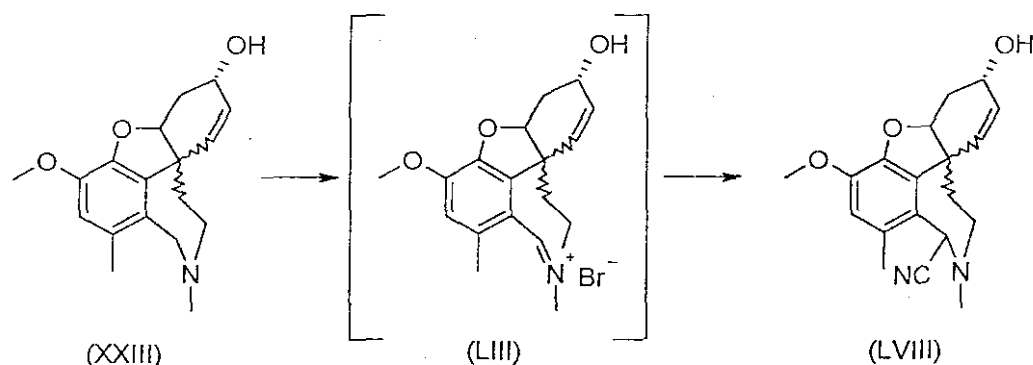
DC: $R_f = 0.75$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

熔点: 90-96°C

^1H -NMR (由二种异构体组成的混合物, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.3H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.7H), 6.31 (dt, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 0.7H); 6.03 (d, $J = 10.5$ Hz, 0.3H), 5.85 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.22 (s, 0.3H), 4.64 (s, 0.7H), 4.58 (bs, 1H), 3.86 (s, 0.9H), 3.85 (s, 2.1H), 3.12 (dt, $J = 14.8, 3.2$ Hz, 0.3H), 2.98-2.70 (m, 1.7H), 2.58 (s, 2.1H), 2.38 (s, 0.9H), 2.27-2.04 (m, 1.2H), 1.85 (dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1.4H), 1.71 (ddd, $J = 13.5, 10.7, 2.5$ Hz, 1.4H); ^{13}C -NMR (由二种异构体组成的混合物, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 147.5 和 147.2 (s), 145.2 和 145.0 (s), 132.6 (s), 132.5 和 131.9 (d), 126.6 (d), 124.0 和 123.3 (s), 121.8 和 120.1 (d), 116.5 (s), 111.3 和 111.2 (d), 88.7 和 88.4 (d), 62.8 (d), 61.4 和 58.4 (d), 55.8 (q), 50.0 (t), 47.9 (s), 45.9 (q), 36.9 (t), 32.0 和 31.7 (t)

实施例 113

[$(\pm)$ - (4 α , 6 α , 8 α R⁺)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-1, 11-二甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-12-甲腈, 1-甲基表雪花胺-12-甲腈 (Pi-19)



按照制备雪花胺衍生物的一般操作规则制备溴化 1-甲基表雪花胺，然而这里无沉淀产生。因此将反应溶液蒸发至干燥，将剩下的残余物收集到乙醚中，抽吸并洗涤。在 NMR 分析之后，将剩余的粗产物直接用于随后的反应中。

500 mg (1.32 mmol)

溴化 1-甲基表雪花胺 (LIII)

260 mg (3.96 mmol) = 3 当量 氰化钾

50 ml

水

借助于柱色谱法 (CHCl_3 : MeOH = 9:1) 进行纯化。

产率: 220 mg (0.67 mmol = 51% 理论值) 白色泡沫

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ [326.39]

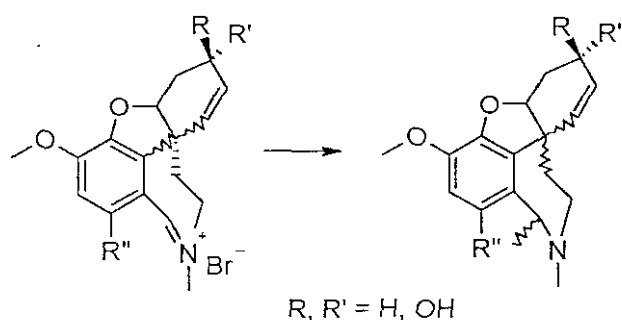
DC: R_f = 0.70/0.60 (非对映异构体混合物; CHCl_3 : MeOH = 9:1)

^1H -NMR (由二种异构体组成的混合物, 200 MHz, CDCl_3): δ 6.57 (s, 1H), 6.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.94 和 4.82 (s, 1H), 4.74-4.55 (m, 1H), 4.50 和 4.45 (m, 1H), 3.87 和 3.84 (s, 3H), 3.55-3.32 (m, 1H), 3.05-2.68 (m, 2H), 2.58 和 2.57 (s, 3H), 2.33 和 2.30 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.93-1.63 (m, 2H); ^{13}C -NMR (由二种异构体组成的混合物, 50 MHz, CDCl_3): δ 146.0 (s), 145.8 (s), 144.5 (s), 144.1 (s), 135.0 (s), 133.0 (s), 132.2 (d), 131.7 (d), 129.5 (d), 128.5 (s), 127.6 (s), 127.1 (d), 122.4 (s), 122.2 (s), 116.4 (s), 114.8 (s), 113.9

(d), 113.8 (d), 88.5 (d), 88.4 (d), 63.0 (d), 62.6 (d), 57.2 (d), 56.4 (d), 56.0 (q), 55.8 (q), 50.7 (t), 50.0 (t), 48.4 (s), 47.3 (s), 46.7 (q), 36.9 (t), 34.1 (t), 31.7 (t), 19.8 (q), 18.8 (q)

制备 12-甲基雪花胺衍生物的一般操作规程

(实施例 114-117)

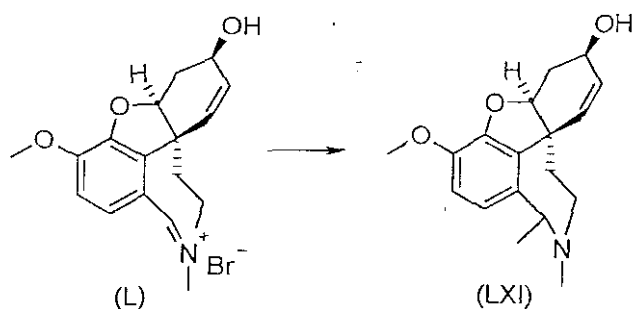


1 当量	雪花胺衍生物
2-4 当量	甲基碘化镁 (3M 在二乙醚中)
20 ml	无水二乙醚 / 1 g 雪花胺衍生物

在氮气气氛下，加入所有的格氏试剂，然后加入无溶剂的固体雪花胺衍生物。在各给定的时间之后，加入二乙醚，并搅拌一定的时间，其中固体材料溶解。然后，用水进行水解，将反应溶液用浓氨调节至碱性，并用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱和食盐溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并抽出溶剂。

实施例 114

[4aS-(4aa, 6 β , 8aR^{*})]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-11, 12-二甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 12-甲基雪花胺 (Pi-4)



2.00 g (5.46 mmol)

溴化雪花铵(L)

6.70 ml (20.2 mmol) = 3.7 当量 甲基碘化镁 (3 M 于二乙醚中)

40 ml

无水二乙醚

在 40 分钟之后, 加入溶剂, 并搅拌 5 小时, 然后进行水解。

产率: 760 mg (2.52 mmol = 46% 理论值) 浅黄色泡沫

$C_{18}H_{23}NO_3$ [301.38]

DC: $R_f = 0.65$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

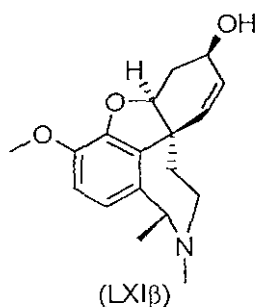
熔点: 46-48°C

^1H -NMR (由二种异构体组成的混合物, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.8H), 6.65 (s, 0.2H), 6.64 (s, 0.2H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.8H), 6.13 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.2H), 6.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.8H), 5.94 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 0.2H), 4.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 0.8H), 3.80 (s, 0.6H), 3.78 (s, 2.4H), 3.62 (ddd, $J = 14.6, 13.2, 1.0$ Hz, 0.8H), 3.45 (d, 14.2 Hz, 0.2H), 3.12 (dt, $J = 14.8, 3.3$ Hz, 0.2H), 2.85 (td, $J = 15.5, 3.5$ Hz, 0.8H), 2.76 (bs, 1H), 2.63 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.2H), 1.98 (dt, $J = 15.5, 2.3$ Hz, 0.8H), 1.95 (dd, $J = 15.5, 2.3$ Hz, 0.2H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2.4H), 1.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.6H); ^{13}C -NMR (有二种异构体组成的混合物, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 146.1 和 145.6 (s), 143.8 和 143.4 (s), 134.9 和 132.6 (s), 132.4 和 131.3 (s), 129.3 (d), 127.6 和 127.3 (d), 126.9 (d), 122.0 和 119.9 (d), 111.5 和 110.8 (d), 88.6 和 88.5 (d), 64.0 (d), 61.9 和 61.6 (d), 58.3 和 55.7 (q), 48.8 (s), 44.1 (t), 41.3 (q), 31.5 和 31.0 (t), 29.9 和 29.7 (t),

21.8 和 17.5 (q)

实施例 115

[4aS-(4a?, 6?, 8aR*, 12R*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12- 六 氢 -3- 甲 氧 基 -11, 12-二甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, (=12-甲基雪花胺); (主要异构体)



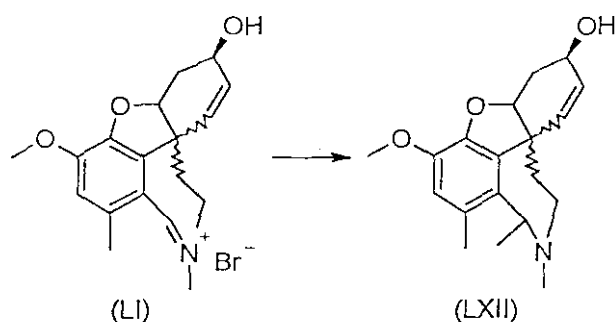
将异构体混合物通过柱色谱法在硅胶 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$) 上纯化, 其中获得纯的异构体。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (dd, $J = 14.6$ (13.2 Hz), 1H), 2.85 (td, $J = 15.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (dt, $J = 13.3, 2.4$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 16.5, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.47 (dd, $J = 13.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 146.2 (s), 143.5 (s), 135.1 (s), 131.4 (s), 129.4 (d), 127.4 (d), 122.2 (d), 111.6 (d), 88.8 (d), 64.0 (d), 61.8 (d), 55.8 (q), 48.9 (s), 44.2 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.8 (t), 21.9 (q)

实施例 116

[(±)-(4aα, 6β, 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12- 六 氢 -3- 甲 氧 基 -6H-1, 11, 12-三甲基-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇,

1, 12-二甲基雪花胺 (Pi-21)



500 mg (1.31 mmol)

1-甲基溴化雪花胺 (LI)

1.00 ml (3.00 mmol) = 2.3 当量 甲基碘化镁 (3 M 于二乙醚中)

15 ml

无水二乙醚

在加入原料期间, 加入 5 毫升二乙醚, 以保持反应混合物是可搅拌的。在原料完全加入 (30 分钟) 之后, 加入其余的 10 毫升二乙醚。在 2.5 小时之后, 反应混合物进行水解。

产率: 73 mg (0.23 mmol = 18% 理论值)

$C_{19}H_{25}NO_3$ [315.41]

DC: $R_f = 0.50$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH)

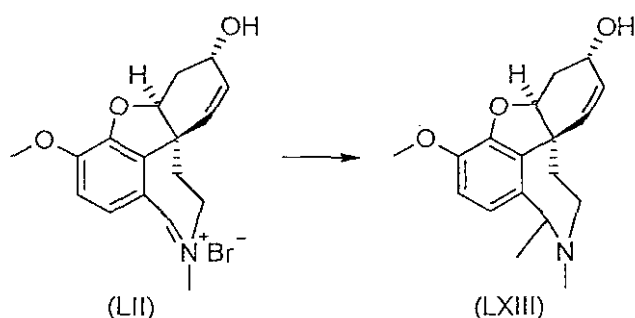
熔点: 45-50°C

^1H -NMR (由二种异构体组成的混合物, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.57 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.55 (m, 1H), 2.97-2.77 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 1H), 2.51 (s, 0.5H), 2.46 (s, 2.5H), 2.25 (s, 3H), 2.15-1.87 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H); ^{13}C -NMR (由二种异构体组成的混合物, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.7 (s), 142.9 (s), 132.5 和 131.7 (s), 130.4 和 129.0 (s), 129.3 (d), 127.8 和 126.8 (s), 127.5 (d), 114.3 和 114.0 (d), 88.7 和 88.4 (d), 62.2 和 61.8 (d), 59.3 和 58.8 (d), 56.0 和 55.8 (q), 49.4 和 48.4 (s), 44.3 (t),

41.5 (q), 31.7 (t), 29.9 (t), 19.7 和 19.2 (q), 18.8 (q)

实施例 117

[4aS-(4aa, 6a, 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-11, 12-二甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 12-甲基表雪花胺 (Pi-22)



300 mg (0.82 mmol)

溴化表雪花胺 (LII)

1.00 ml (3.00 mmol) = 3.70 当量 甲基碘化镁 (3 M 于二乙醚中)

在 30 分钟之内加入格氏试剂, 然后加入 5 毫升乙醚。在 20 分钟之后, 加入另外的 15 毫升乙醚, 并在 3 小时后进行水解。

通过柱色谱法 (CHCl_3 : MeOH = 9:1) 进行纯化。

产率: 60 mg (0.20 mmol = 24% 理论值)

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301.39]

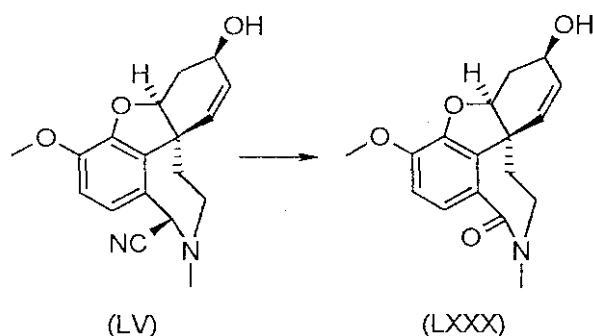
DC: R_f = 0.78 (CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.70-4.57 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.94-2.67 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (td, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.69 (ddd, J = 13.6, 10.6, 2.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.59-1.44 (m, 1H);
 ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 147.0 (s), 143.2 (s), 134.5 (s), 131.3 (d), 131.1 (s), 128.9 (d), 121.5 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 64.1

(d), 62.7 (d), 55.6 (q), 48.6 (s), 44.4 (t), 41.2 (q), 32.0 (t + t), 21.8 (q)

实施例 118

[4aS-(4 α a, 6 β , 8aR⁺)]-4a, 5, 9, 10-四氢-6-羟基-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-12(11H)-酮 (MH-128)



200 g (0.64 mmol)

雪花胺-12-甲腈 (LV)

0.64 ml (0.64 mmol)

三甲基硅醇钠(1 M 于 CH_2Cl_2 中)

5 ml

无水四氢呋喃

在氮气气氛下, 将原料在室温下搅拌 72 小时, 其中形成沉淀物, 将其抽吸, 用四氢呋喃洗涤, 并干燥。

产率: 177 mg (0.59 mmol = 92% 理论值) 浅黄色粉末

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ [301.35]

DC: $R_f = 0.65$ (CHCl_3 : MeOH = 9:1)

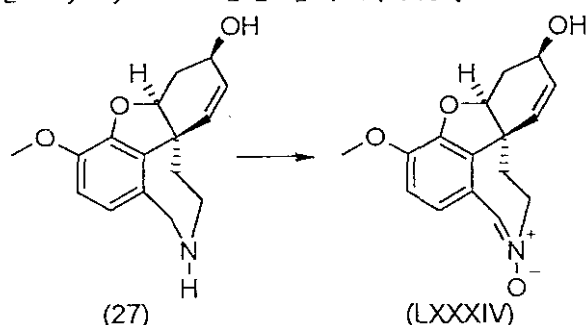
熔点: 251-255°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.74 (bs, 1H), 4.13 (dt, $J = 10.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (dt, $J = 14.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.71 (dt, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 14.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 15.7, 5.0, 2.3$ Hz, 1H), 1.83 (dt, $J = 14.6, 2.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 168.3

(s), 146.9 (s), 145.1 (s), 131.7 (s), 131.6 (d), 125.2 (d), 124.4 (d), 123.4 (s), 111.9 (d), 89.2 (d), 61.0 (d), 55.8 (q), 49.5 (t), 48.0 (s), 38.3 (t), 34.9 (q), 29.3 (t)

实施例 119

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10-四氢-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 11-氧化物 (MH-142)



4.25 g (15.55 mmol) 脱甲基雪花胺 (27)

85 mg (0.77 mmol) = 5% 二氧化硒

70 ml 10% 含水 H₂O₂ 溶液 (35%) 于丙酮中 (氧化溶液)

将脱甲基雪花胺在无湿气下溶于氧化溶液中, 并冷却至 0°C。然后, 加入 SeO₂, 并先在 0°C 下搅拌 20 分钟, 然后在室温下搅拌 4 小时, 其中析出白色沉淀, 将其抽吸, 用丙酮洗涤, 并干燥。将滤液与水混合, 在真空下蒸馏出丙酮, 并将保留的含水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用饱和食盐溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并抽出溶剂。将油状残余物收集在丙酮中, 析出白色沉淀, 其可以作为第二馏份获得。通过反复进行蒸发浓缩滤液和收集在丙酮中, 获得其它馏份。

产率: 3.53 g (12.29 mmol = 79% 理论值) 白色粉末

C₁₆H₁₇NO₄ [287.31]

DC: R_f = 0.42 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% 浓 NH₄OH)

熔点: 232-233°C (CHCl₃); 从 215°C 起释放出液体

C₁₆H₁₇NO₄ x 0.2 H₂O [290.91]

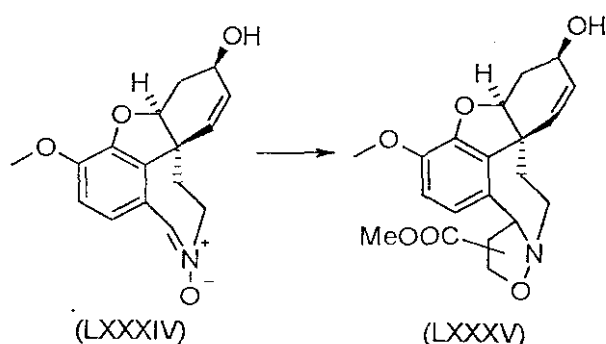
	% C	% H	% N
计算值	66.06	6.03	4.81

实测值 66.11 6.05 4.73

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7.82 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.81 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.14–4.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.39–1.99 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6): δ 146.1 (s), 144.6 (s), 134.6 (d), 131.8 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 122.4 (d), 118.3 (s), 112.6 (d), 86.7 (d), 61.8 (d), 59.1 (t), 55.7 (q), 45.3 (s), 34.2 (t), 29.7 (t)

实施例 119

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR *)]-4a, 5, 9, 10, 13, 14a-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H, 14H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]异噻唑并[3, 2-a][2]苯并氮杂萘-13(或14)-羧酸, 甲酯 (MH-143)



175 mg (0.61 mmol) 雪花胺硝酮 (LXXXIV)

0.05 ml (0.61 mmol) 丙烯酸甲酯

6 ml 无水甲苯

在氩气气氛下, 将试剂在回流下加热 48 小时, 然后, 抽出溶剂。

将残余物经柱色谱法 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\%$ 浓 NH_4OH) 纯化。

产率: 225 mg (0.60 mmol = 99% 理论值) 浅棕色玻璃状凝固油

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [373.40]

DC: $R_f = 0.74$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\%$ 浓 NH_4OH)

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ [382.40]

% C % H % N

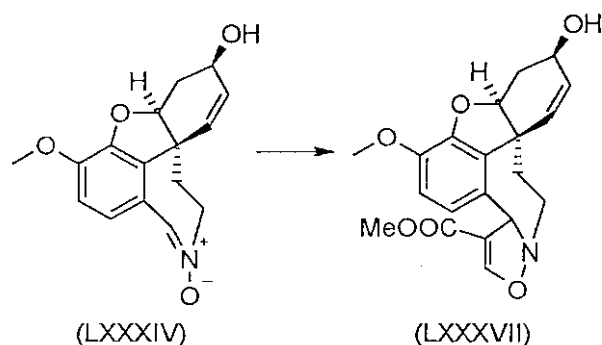
计算值 62.82 6.33 3.66

实测值 62.88 6.17 3.65

由立体异构体和位置异构体组成的混合物。图谱更精确的处理在表 2.2, 结构说明中。

实施例 120

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR*, 14aS*)]-4a, 5, 9, 10-四氢-6-羟基-3-甲氧基-6H, 14aH-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]异噻唑并[3, 2-a][2]苯并氮杂萘-14-羧酸, 甲酯 (MH-145)



200 mg (0.70 mmol)

雪花胺硝酮 (LXXXIV)

0.06 ml (0.70 mmol)

乙炔基羧酸甲酯 (丙炔酸甲酯)

5 ml

无水甲苯

在氩气气氛下, 将试剂在回流下加热 10 分钟, 其中在加热期间溶液已经着橙色, 然后抽出溶剂。将残余物通过柱色谱法 (CHCl_3 : MeOH = 9:1) 纯化。将油状残余物从乙醇中再结晶出, 因此获得黄色针状物。

产率: 261 mg (0.70 mmol = 100% 理论值) 浅黄色针状物

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ [371.39]

DC: $R_f = 0.73$ (CHCl_3 : MeOH = 9:1)

熔点: 151-154°C

	% C	% H	% N
计算值	64.68	5.70	3.77

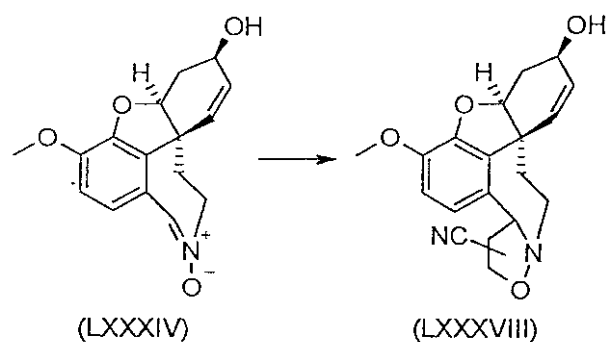
实测值	64.59	5.89	3.67

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz,

1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.96–5.77 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (ddd, $J = 14.3, 6.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.30 (ddd, $J = 12.9, 9.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 15.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.15 (td, $J = 7.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 15.6, 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 1.54 (ddd, $J = 15.6, 6.7, 3.5$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 163.9 (s), 154.6 (d), 146.8 (s), 145.1 (s), 133.3 (s), 130.3 (d), 126.9 (d), 125.3 (s), 123.3 (d), 111.3 (d), 109.9 (s), 89.1 (d), 68.7 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 52.4 (t), 51.4 (q), 47.2 (s), 29.2 (t), 28.0 (t)

实施例 121

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 13, 14a-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H, 14H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]异噻唑并[3, 2-a][2]苯并氮杂草-13(或 14)-甲腈 (MH-146)



200 mg (0.70 mmol) 雪花胺硝酮 (LXXXIV)

0.05 ml (0.70 mmol) 丙烯腈

5 ml 无水甲苯

在氩气气氛下, 将试剂在回流下加热 2 小时, 然后抽出溶剂。将残余物通过柱色谱法 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) 纯化。

产率: 230 mg (0.68 mmol = 97% 理论值) 浅黄色油

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ [340.38]

DC: $R_f = 0.74$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

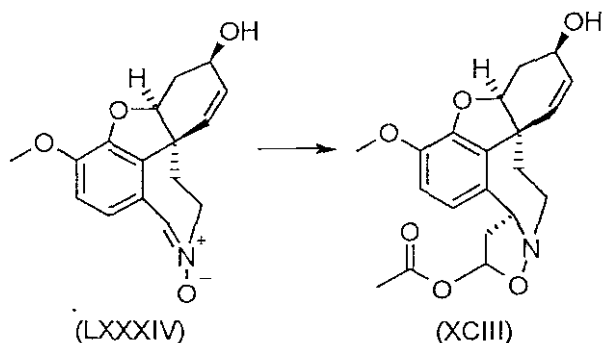
$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \times 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ [343.98]

	% C	% H	% N
计算值	66.34	5.98	8.14
实测值	66.22	6.03	7.86

由 4 个立体异构体和位置异构体组成的混合物。图谱更精确的处理在表 2.2, 结构说明中。

实施例 122

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR*, 14aS*)]-4a, 5, 9, 10, 13, 14a-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H, 14aH-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]异噻唑并[3, 2-a][2]苯并氮杂草-6, 13-二醇, 13-乙酸酯 (MH-153)



200 mg (0.70 mmol)

雪花胺硝酮 (LXXXIV)

0.24 ml (2.10 mmol) = 4 当量

乙酸酯乙烯基

5 ml

无水甲苯

在氮气气氛下, 将试剂在回流下加热 4 天, 其中每一天加入 1 当量乙酸酯乙烯基。然后抽出溶剂, 并将残余物通过柱色谱法 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) 纯化。将纯化的油从甲醇中再结晶出。

产率: 256 mg (0.69 mmol = 98% 理论值) 本色晶体

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [373.41]

DC: $R_f = 0.70$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

熔点: 132-134°C

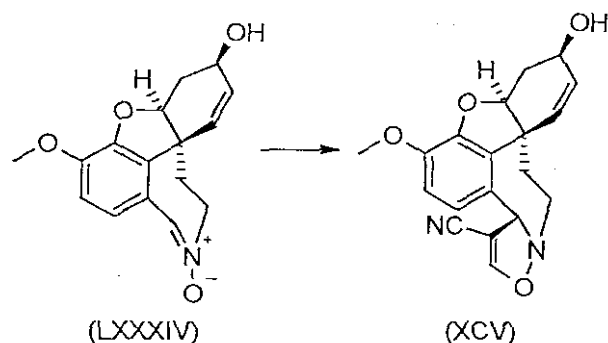
$C_{20}H_{23}NO_6 \times 0.6 H_2O$ [384.21]

	% C	% H	% N
计算值	62.52	6.35	3.65
实测值	62.59	6.12	3.61

^1H -NMR (由二种异构体组成的混合物, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.76 和 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.68 和 6.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.08-5.91 (m, 1H), 4.60 和 4.50 (bs, 1H), 4.32 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.13 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 19.1, 9.8$ Hz, 1H), 3.22 (ddd, $J = 10.0, 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 12.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07-1.79 (m, 2H); ^{13}C -NMR (由二种异构体组成的混合物, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 169.6 (s), 145.8 (s), 143.8 (s), 134.1 (s), 129.8 (d), 128.0 和 127.7 (d), 127.0 (s), 118.7 和 118.5 (d), 111.4 和 110.9 (d), 95.3 和 94.5 (d), 88.7 和 88.2 (d), 61.4 (d + d), 55.7 和 55.5 (q), 54.5 (t), 47.3 (s), 41.7 (t), 29.7 (t), 29.3 (t), 21.0 和 20.9 (q)

实施例 123

[4aS-(4a α , 6 β , 8aR*, 14aS*)]-4a, 5, 9, 10-四氢-6-羟基-3-甲氧基-6H, 14aH-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]异噻唑并[3, 2-a][2]苯并氮杂草-14-甲腈 (MH-159)



500 mg (1.74 mmol)

雪花胺硝酮 (LXXXIV)

90 mg (1.74 mmol) 乙炔基腈
10 ml 无水甲苯

在室温下, 将试剂在氩气气氛下搅拌 7 天, 其中溶液着黄色, 然后抽出溶剂。将残余物从甲醇中结晶出, 抽吸, 并用甲醇洗涤。将滤液蒸发浓缩, 并通过柱色谱法 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) 从该残余物中获得第二产物馏份。

产率: 570 mg (1.68 mmol = 97% 理论值) 无色晶体

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ [338.37]

DC: $R_f = 0.60$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

熔点: 137–139°C

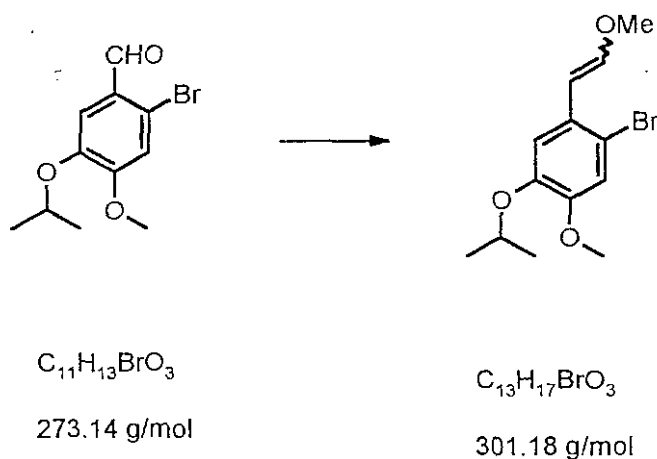
	% C	% H	% N
计算值	67.45	5.36	8.28
实测值	67.17	5.41	8.19

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75–3.59 (m, 1H), 3.42–3.25 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 15.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.11–1.94 (m, 2H), 1.71–1.52 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 156.5 (d), 147.1 (s), 145.5 (s), 132.7 (s), 129.6 (d), 127.9 (d), 123.8 (s), 120.8 (d), 114.0 (s), 111.7 (d), 88.9 (d), 88.6 (s), 68.4 (d), 61.3 (d), 55.9 (q), 52.5 (t), 47.2 (s), 29.3 (t), 28.3 (t)

实施例 125:

步骤 1:

1-溴-5-甲氧基-2-(2-甲氧基乙烯-1-基)-4-(1-甲基乙氧基)苯



在冰冷却下，将叔丁醇钾 (20.5 g, 183 mmol) 加入 (甲氧基甲基)-三苯基氯化磷 (50.0 g, 152 mmol) 于无水 THF (330 ml) 的悬浮液中。在 15 分钟之后，逐份加入 2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基) 苯甲醛 (33.1 g, 121 mmol)。

在 15 分钟之后，将在旋转式汽化器中除去溶剂而获得的残余物分散在水 (300 ml) 和乙醚 (300 ml) 之间。将有机相干燥 (硫酸钠)，过滤，并将蒸发浓缩后获得的残余物 (37.3 g) 借助于 MPLC (石油醚：乙酸乙酯 = 2:1，流速 70 ml/分钟) 纯化。在这种情况下，获得无色晶体状产物 (32.5 g, 85%)。

熔点: 43-45°C

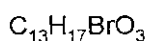
DC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 2:1 $R_f = 0.75$

^1H : NMR (CDCl_3) δ 7.00 (s, 1H); 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H_{trans}), 6.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H_{cis}), 5.98 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H_{trans}), 5.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H_{cis}), 4.49 (septet, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H_{trans}), 3.70 (s, 3H_{cis}), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);

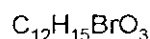
^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 149.2 和 149.6 (s), 147.6 和 148.9 (s), 146.0 和 146.7 (d), 127.5 和 128.4 (s), 115.7 和 117.2 (d), 113.6 和 116.2 (d), 113.3 和 113.7 (s), 103.8 和 104.2 (d), 71.5 和 71.9 (d), 56.1 和 56.4 (q), 56.0 和 60.6 (q), 21.9 和 22.0 (q)

步骤 2:

2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯乙醛



301.18 g/mol



287.16 g/mol

在沸点温度下, 将 1-溴-5-甲氧基-2-(2-甲氧基乙烯-1-基)-4-(1-甲基乙氧基)苯 (20.0 g, 66.4 mmol) 在四氢呋喃 (250 ml)/2N HCl (10 ml) 中搅拌 3 小时。

在旋转式汽化器中抽出溶剂之后, 将残余物分散在水 (200 ml) 和乙醚 (200 ml) 之间, 将含水相用乙醚 (3 x 100 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (4 x 150 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。在蒸发浓缩之后, 获得黄色油状产物 (18.7 g, 98%)。

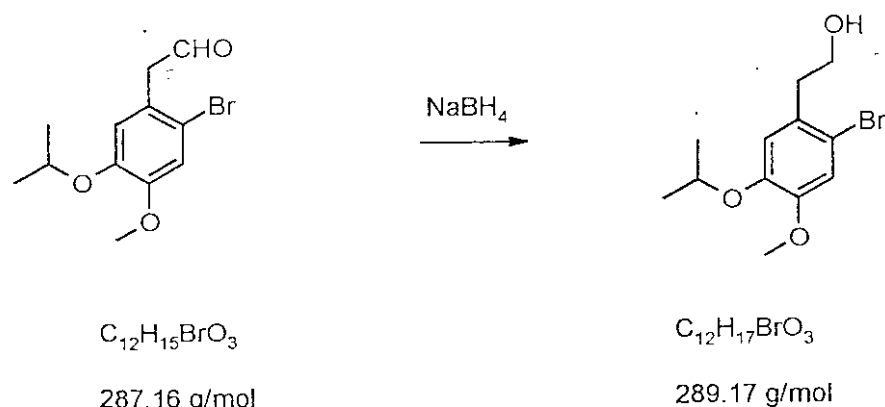
DC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4:1, $R_f = 0.77$

^1H : NMR ($CDCl_3$) δ 9.71 (t, $J = 1.71$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.49 (septet, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 1.71$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 191.8 (d), 146.6 (s), 145.1 (s), 125.4 (s), 118.1 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 49.8 (t), 21.8 (q)

步骤 3:

2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯乙醇



在 15℃ 下, 将 2-溴-5-(1-甲基乙氧基)-4-甲氧基苯乙醛 (2.60 g, 9.05 mmol) 在 30 分钟内加入氢硼化钠 (0.341 g, 9.05 mmol) 于无水乙醇 (40 ml) 的悬浮液中, 并将其在该温度下搅拌 2 小时。

在旋转式汽化器中除去乙醇, 并将残余物分散在饱和碳酸氢钠溶液 (200 ml) 和乙醚 (200 ml) 之间。将含水相用乙醚 (3 x 50 ml) 萃取。将合并的有机相用水 (3 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 并过滤。在蒸发浓缩之后, 获得无色晶体状产物 (2.60 g, 99%)。

DC: PE : EE = 9:1, 0.25

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (septet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 149.7 (s), 146.4 (s), 129.6 (s), 118.5 (d), 116.3 (d), 114.8 (s), 71.8 (d), 62.2 (t), 56.1 (q), 38.8 (t), 21.9 (q)

MT-163 JOS 1682

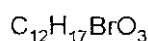
$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$

计算值 C, 49.84; H, 5.93

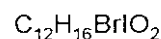
实测值 C, 49.69; H, 5.79

步骤 4:

1-溴-2-(2-碘乙基)-5-甲氧基-4-(1-甲基乙氧基)苯



289.17 g/mol



399.07 g/mol

在 15°C 下, 将三苯膦 (24.7 g, 94.0 mmol)、咪唑 (12.8 g, 188.0 mmol) 和 碘 (23.06 g, 90.9 mmol) 在无 CH_2Cl_2 (150 ml) 中搅拌 1 小时。

在该温度下, 在 10 分钟内, 滴加于无水 CH_2Cl_2 (100 ml) 中的 2-溴-5-(1-甲基乙氧基)-4-甲氧基苯乙醇 (18.0 g, 62.2 mmol) 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。

过滤该混合物, 并将滤液用水 (1 x 200 ml) 洗涤。将含水相用 CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) 萃取, 并将合并的有机相用硫代硫酸钠溶液 (1 x 200 ml)、水 (1 x 200 ml)、硫酸铜溶液 (1 x 200 ml)、水 (1 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤。并在旋转式汽化器中除去溶剂。

在通过柱色谱法 (1000 g 硅胶/石油醚 : 乙酸乙酯 = 96:4) 纯化之后, 获得无色针状产物 (19.0 g, 77%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.00 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.49 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 150.0 (s), 146.5 (s), 131.7 (s), 118.0 (d), 116.3 (d), 114.3 (s), 71.8 (d), 56.1 (q), 40.0 (t), 22.0 (q), 4.2 (t)

MT 164 JOS 1704

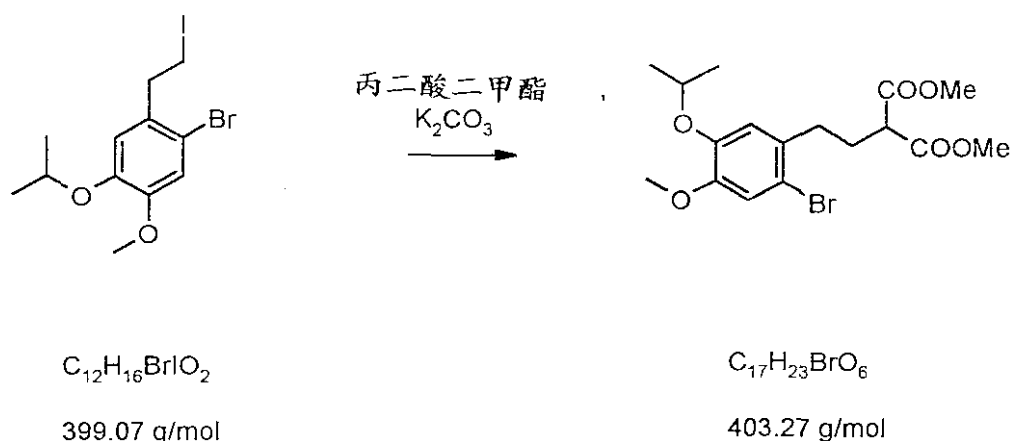
$C_{12}H_{16}BrIO_2$

计算值 C, 36.12; H, 4.04

实测值 C, 36.38; H, 3.91

步骤 5:

2-[2-[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]乙基]-丙二酸二甲酯



在 80℃ 下, 将 1-溴-2-(2-碘乙基)-4-(1-甲基乙氧基)-5-甲氧基苯 (18.0 g, 45.1 mmol)、碳酸钾 (32.0 g, 321 mmol, 无水, 新研磨的) 和丙二酸二甲酯 (50.0 g, 378 mmol) 在无水 DMF (200 ml) 中搅拌 12 小时。

过滤该混合物, 在旋转式汽化器中除去溶剂, 并将残余物分散在水 (300 ml) 和乙醚 (300 ml) 之间。将含水相用乙醚 (3 x 50 ml) 除去, 将合并的有机相用水 (4 x 150 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 蒸除溶剂 (160℃/15 mbar) 后获得的残余物通过蒸馏除去剩余的丙二酸酯, 并借助于球管蒸馏 (170℃/0.06 毫巴) 纯化, 因此获得无色油状产物 (18.9 g, 72%)。

^1H : NMR ($CDCl_3$) δ 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.49 (septet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.18 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.34 d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 169.6 (s), 149.7 (s), 146.6 (s), 131.7 (s), 117.8 (d), 116.3 (d), 114.6 (s), 71.8 (d), 56.2 (q), 52.5 (q),

50.9 (d), 33.1 (t), 29.0 (t), 22.0 (q)

MT-165 JOS 1771

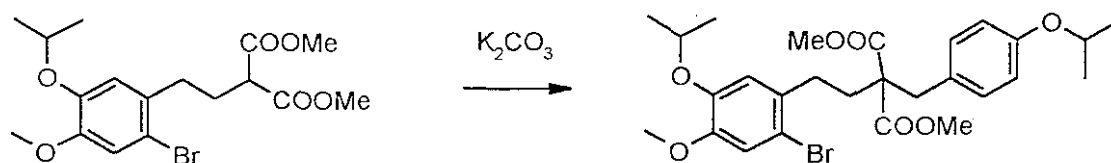
$C_{17}H_{23}BrO_6$

计算值 C, 50.63; H, 5.75

实测值 C, 50.87; H, 5.62

步骤 6:

2-[2-[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]乙基]-2-[4-(1-甲基乙氧基)苯基甲基]丙二酸二甲酯



$C_{17}H_{23}BrO_6$

403.27 g/mol

$C_{27}H_{35}BrO_7$

551.48 g/mol

在 80℃ 下, 将 1-溴-2-(2-碘乙基)-4-(1-甲基乙氧基)-5-甲氧基苯 (18.0 g, 45.1 mmol)、碳酸钾 (32.0 g, 321 mmol, 无水, 新研磨的) 和丙二酸二甲酯 (50.0 g, 378 mmol) 在无水 DMF (200 ml) 中搅拌 12 小时。

过滤该混合物, 抽出溶剂, 并将残余物分散在水 (300 ml) 和乙醚 (300 ml) 之间。将含水相用乙醚 (3 x 50 ml) 除去, 将合并的有机相用水 (4 x 150 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤并除去溶剂。通过蒸馏 (160℃/15 mbar) 分离剩余的丙二酸二甲酯, 并借助于球管蒸馏 (170℃/0.06 mbar) 纯化残余物, 因此获得无色油状产物 (18.9 g, 72%)。

MT 166 JOS 1694

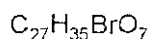
$C_{27}H_{35}BrO_7$

计算值 C, 58.81; H, 6.40

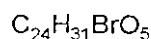
实测值 C, 59.03; H, 6.24

步骤 7:

4-[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)]- α -[4-(1-甲基乙氧基)-苯基甲基]苯丁酸



551.48 g/mol



479.42 g/mol

在沸点温度下, 将 2-[2-[2-溴代-5-(1-甲基乙氧基)-4-甲氧基苯基]乙基]-2-[4-(1-甲基乙氧基)苯基甲基]丙二酸二甲酯(18.1 g, 32.8 mmol)和氢氧化钾(17.5 g, 312 mmol)在由乙醇(100 ml)和水(20 ml)组成的混合物中搅拌 12 小时。

将反应混合物用浓盐酸酸化至 pH 1, 并在回流下保持 1 小时。

将除去溶剂之后剩余的残余物分散在水(250 ml)和乙醚(250 ml)之间。将含水相用乙醚(2 x 100 ml)萃取, 将合并的有机相用水洗涤至中性, 用饱和食盐溶液(150 ml)洗涤, 并干燥(硫酸钠/活性炭)。在 160℃下, 在高的真空下, 将除去溶剂之后剩余的残余物在球管中脱羧基化达 30 分钟, 然后在 210℃/0.008 毫巴下蒸馏。以这种方式, 获得无色晶体状产物(13.3 g, 84%)。

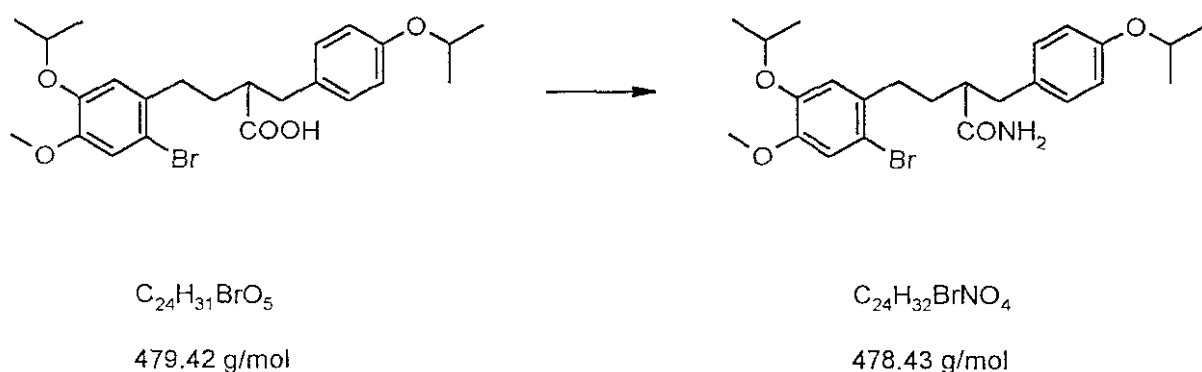
^1H : NMR (CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09-2.58 (m, 5H), 2.09-1.72 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 181.0 (s), 156.2 (s), 149.3 (s), 146.3 (s),

132.3 (s), 130.7 (s), 129.6 (d), 117.6 (d), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.3 (s), 71.6 (d), 69.6 (d), 55.9 (q), 46.7 (d), 37.0 (t), 33.1 (t), 317 (t), 21.8 (q).

步骤 8:

4-[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)]- α -[4-(1-甲基乙氧基)-苯基甲基]苯丁酰胺



在 0℃ 下, 在 15 分钟内, 将草酸二酰氯 (15 ml) 滴加到于无水 CH_2Cl_2 (200 ml) 的 4-[2-溴代-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)]- α -[4-(1-甲基乙氧基)-苯基甲基]苯丁酸 (24.0 g, 50.1 mmol) 中, 并将该混合物在该温度下搅拌 2 小时。

在旋转式汽化器中除去溶剂。将残余物收集在无水 THF (100 ml) 中, 并在 0℃ 下引入氨长达 2 小时。将该混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 并倾倒入水 (1000 ml) 中。

将沉淀的晶体过滤出, 并用水蒸煮 (4 x 500 ml)。以这种方式, 获得无色晶体状产物 (19.9 g, 83%)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.00 (b, 1H), 5.55 (b, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96-2.52 (m, 4H), 2.51-2.28 (m, 1H), 2.03-1.60 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 12H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 177.4, (s), 156.2 (s), 149.2 (s), 146.4 (s),

132.7 (s), 131.1 (d), 129.7 (d), 117.5 (s), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.4 (d), 71.6 (d), 69.6 (d), 56.0 (q), 48.6 (d), 38.0 (t), 33.3 (t), 32.5 (t), 21.9 (q).

MT-168 JOS 1770

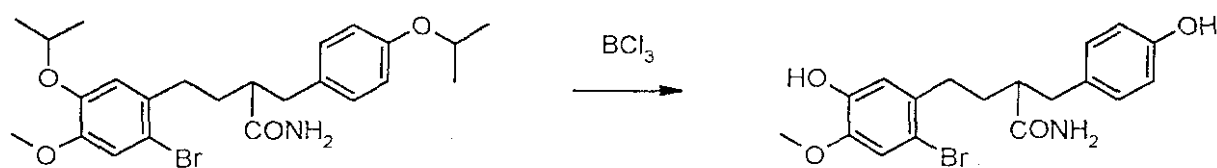
$C_{24}H_{32}BrNO_4$

计算值 C, 60.25; H, 6.74; N, 2.93

实测值 C, 60.15; H, 6.55; N, 2.77

步骤 9:

4-(2-溴-5-羟基-4-甲氧基)- α -(4-羟基苯基甲基)-苯丁酰胺



$C_{24}H_{32}BrNO_4$

478.43 g/mol

$C_{18}H_{20}BrNO_4$

394.27 g/mol

在 -78°C 下, 将三氯化硼 (45 ml, 1.6 M 于 CH_2Cl_2 中)滴加到于无水 CH_2Cl_2 (150 ml)的 4-[2-溴代-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)]- α -[4-(1-甲基乙氧基)-苯基甲基]苯丁酰胺 (10.0 g, 20.9 mmol)中, 并在该温度下搅拌 1 小时。然后, 将该混合物加热至室温, 并搅拌 2 小时。

将其与水 (400 ml)混合, 并在旋转式汽化器中蒸除溶剂, 其中沉淀出晶体状粗产物, 过滤出粗产物, 并用水 (6 x 200 ml)和二异丙基醚 (2 x 40 ml)蒸煮。在这种情况下, 获得无色晶体状产物 (7.11 g, 86%)。

MT 171 JOS 1714

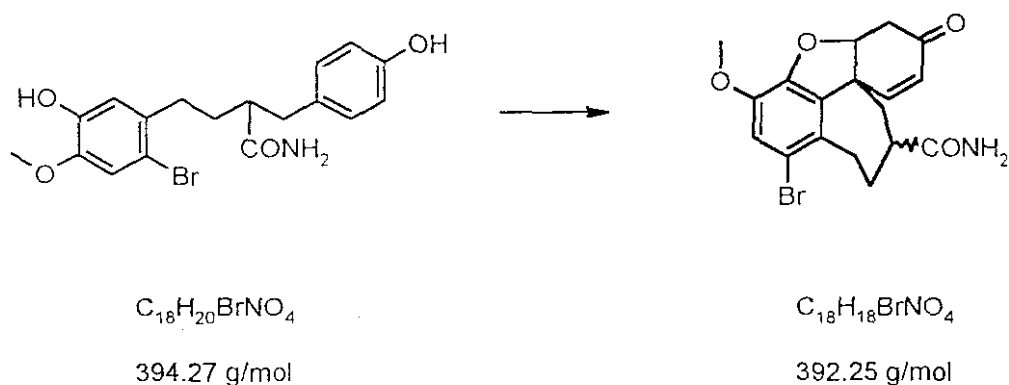
$C_{18}H_{20}BrNO_4 \cdot 0.25 H_2O$

计算值 C, 54.22; H, 5.18; N, 3.51

实测值 C, 54.05; H, 4.95; N, 3.54

步骤 10:

1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-氧杂-6H-苯并[a]环庚并[h]苯并呋喃-10-羧酰胺 (SPH-1478)



将 α -[[2-溴代-5-羟基-4-甲氧基苯基]甲基]-4-羟基苯丁酰胺 (3.00 g, 7.61 mmol) 悬浮在氯仿 (300 ml) 中, 并与六氟高铁(III)酸钾 (13.2 g, 40.0 mmol) 于碳酸钾溶液 (75 ml, 10%) 的溶液混合。

在室温下将该混合物剧烈搅拌 40 分钟, 并经 Hyflo 过滤。将含水相用氯仿 (2 x 50 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (2 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 150 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠 / 硅胶), 并将蒸发浓缩溶剂后获得的粗产物经柱色谱法 (50 g 硅胶, 乙酸乙酯) 纯化。以这种方式, 获得无色晶体状产物 (179 mg, 6%)。

DC: 乙酸乙酯, $R_f = 0.6$

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.95 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.70 (b, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.13

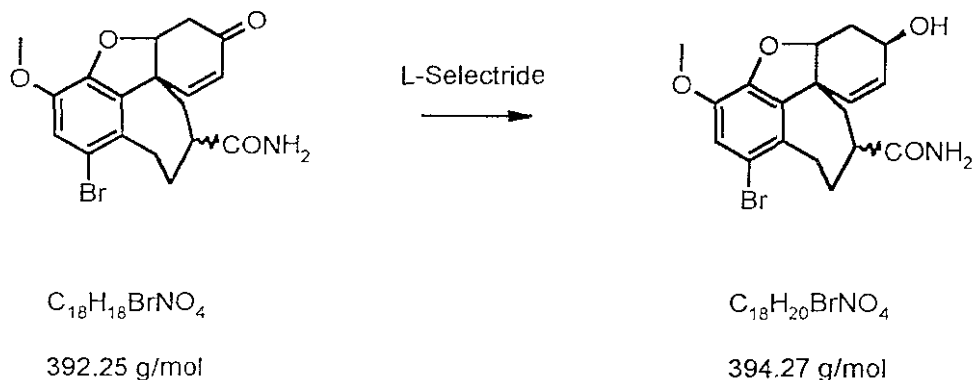
(dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.82–2.57 (m, 3H), 2.48–2.15 (m, 2H), 2.12–1.62 (m, 2H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 196.7 (s), 178.2 (s), 147.3 (d), 145.6 (s), 143.9 (s), 132.5 (s), 131.4 (s), 127.5 (d), 117.0 (s), 114.8 (d), 88.3 (d), 53.5 (q), 49.7 (s), 43.7 (d), 40.9 (t), 39.7 (t), 38.0 (t), 32.1 (t);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.8 (s), 176.7 (s), 146.7 (d), 143.5 (s), 143.2 (s), 131.0 (s), 129.9 (s), 127.7 (d), 116.5 (s), 115.1 (d), 87.6 (d), 56.1 (q), 49.1 (s), 44.2 (d), 39.4 (t), 37.0 (t), 32.0 (t), 31.7 (t)

实施例 126:

1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-10-羧酰胺 (SPH-1479)



在 0°C 下, 在 15 分钟内将 L-Selectride[®] (2.0 ml, 2.0 mmol, 1 M 于 THF 中) 加入 1-溴代-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-氧杂-6H-苯并[a]芳庚并[hi]苯并呋喃-10-羧酰胺 (160 mg, 0.41 mmol) 于无水 THF (5 ml) 的悬浮液中, 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将其用水 (2 ml) 水解, 并分散在 (10 ml) 和乙酸乙酯 (10 ml) 之间, 将含水相用乙酸乙酯 (3 x 5 ml) 萃取, 将合并的有机相用 1N 盐酸 (3 x 10 ml)、水 (2 x 10 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (1 x 10 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 10 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将蒸除溶剂后获得的粗产物借助于柱色谱法 (10 g 硅胶, 乙酸乙酯)。以这种方式,

获得无色晶体状产物 (137 mg, 85%)。

MT-194 JOS 1712

$C_{18}H_{20}BrNO_4$

计算值 C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

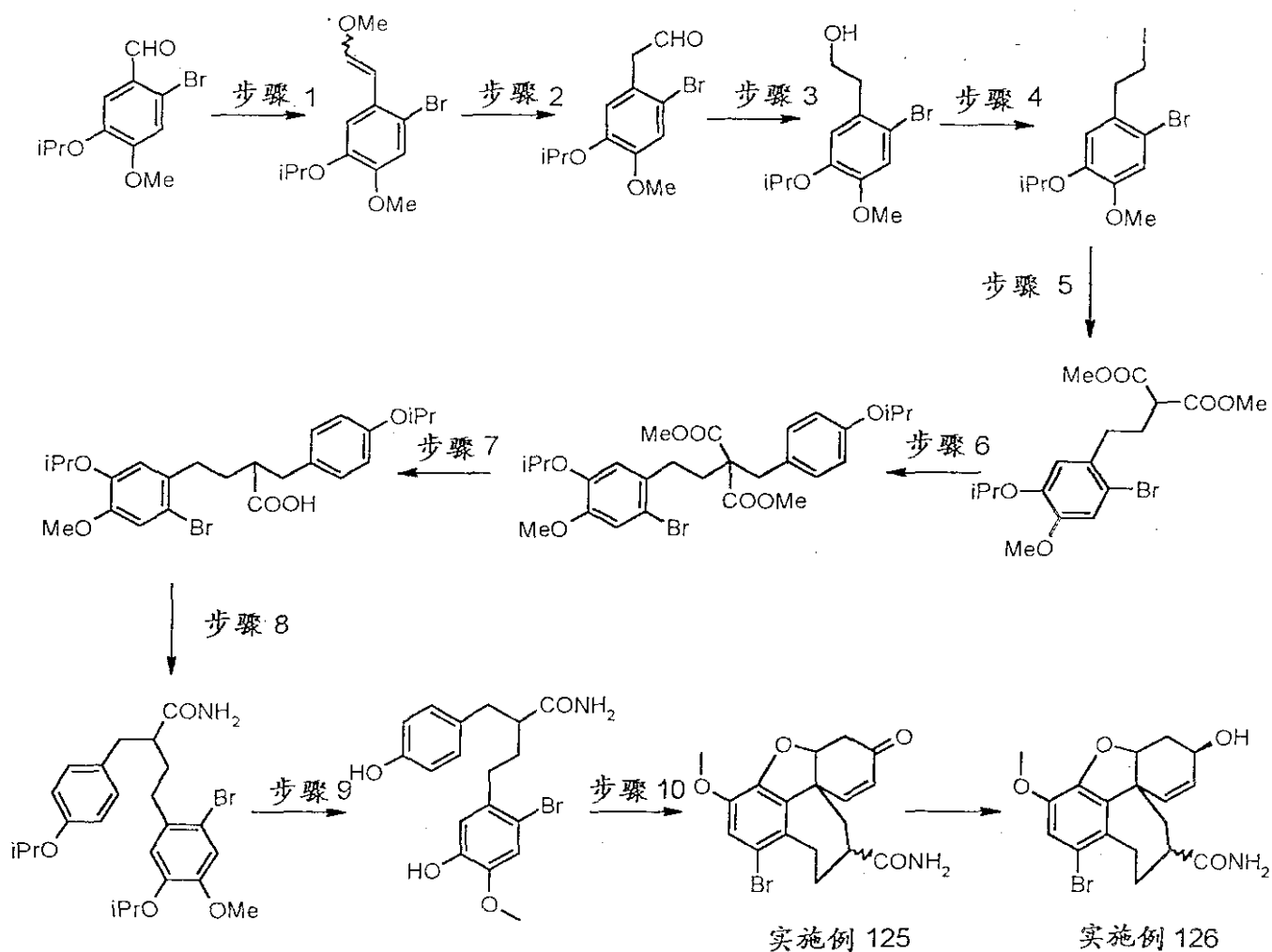
实测值 C, 54.55; H, 5.22; N, 3.34

DC: 乙酸乙酯, $R_f = 0.5$

^1H NMR (MeOH- d_4): δ 6.99 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 19.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.29–2.10 (m, 2H), 1.98–1.53 (m, 3H);

^{13}C NMR (MeOH- d_4): δ 181.6 (s), 148.1 (s), 145.4 (s), 135.4 (s), 132.3 (s), 129.5 (d), 128.7 (d), 117.8 (d), 115.4 (s), 89.0 (d), 70.3 (d), 62.6 (d), 57.2 (q), 45.7 (s), 42.5 (t), 33.5 (t), 33.1 (t), 31.9 (t)

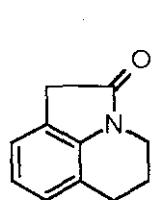
实施例 125 和 126 的流程图



实施例 127

步骤 1

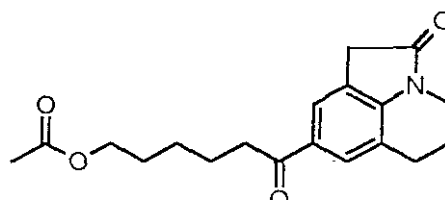
5-(6-乙酰基氧基-1-氧己基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮



$C_{11}H_{11}NO$

173.22 g/mol

6-乙酰氧基
己酰氯/ $AlCl_3$



$C_{19}H_{23}NO_4$

329.40 g/mol

在 0℃ 下, 在 10 分钟内, 将于无水 CH_2Cl_2 (50 ml) 中的 6-乙酰基

氧基己酰氯化物 (16.7 g, 86.6 mmol) 滴加到无水氯化铝 (61.5 g, 461.6 mmol) 于无水 CH_2Cl_2 (500 ml) 的悬浮液中, 并在该温度下搅拌 15 分钟。在 0°C 下, 在 15 分钟内, 滴加于无水 CH_2Cl_2 (100 ml) 中的 5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮 (10.0 g (57.7 mmol)), 然后加热至沸点温度, 并搅拌 30 分钟。将其冷却至 0°C , 用冰水解, 并分散在水 (300 ml) 和 CH_2Cl_2 (100 ml) 之间。将含水相用 CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) 萃取, 将合并的有机相用 2N 盐酸 (2 x 250 ml)、水 (2 x 250 ml)、半浓缩的 Na_2CO_3 水溶液 (2 x 250 ml)、浓缩的 Na_2CO_3 水溶液 (2 x 250 ml) 和浓缩食盐溶液 (1 x 250 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 并在旋转式汽化器中除去溶剂。

从甲醇 (150 ml) 中再结晶之后, 获得浅黄色晶体状产物 (14.3 g, 75.5%)。

MT-304 JOS 1675

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

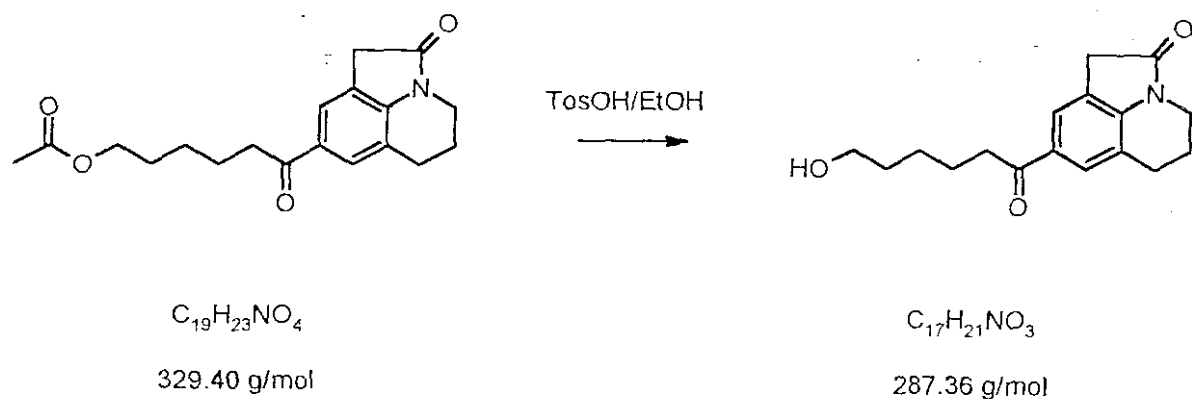
计算值 C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25

实测值 C, 69.27; H, 6.99; N, 4.25

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.72 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.09–1.93 (m, 5H), 1.85–1.56 (m, 4H), 1.50–1.30 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.9 (s), 174.2 (s), 171.1 (s), 145.5 (s), 131.3 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 64.3 (t), 38.9 (t), 38.0 (t), 36.1 (t), 28.5 (t), 25.7 (t), 24.4 (t), 24.1 (t), 21.0 (q), 20.9 (t)

步骤 2 5-(6-羟基-1-氧己基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮



将 5-(6-乙酰基氧基-1-氧己基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮 (10.0 g, 30.6 mmol) 悬浮在无乙醇(150 ml)中, 与催化剂量的 4-甲基苯磺酸一水合物混合, 并在沸点温度下搅拌 5 小时。将溶剂体积通过蒸发浓缩至 1/3, 并通过在 -20°C 下结晶获得浅黄色针状产物 (8.22 g, 93.5%)。

MT-305 JOS 1672

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

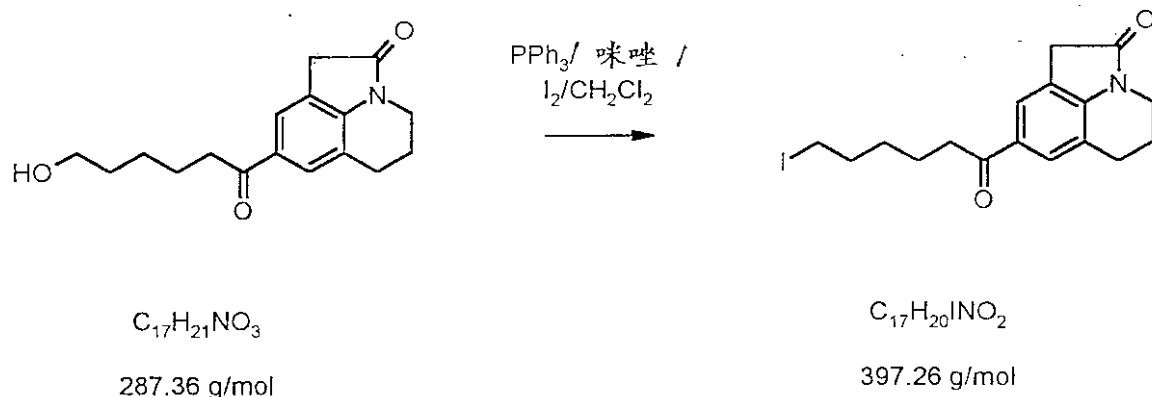
计算值 C, 71.06; H, 7.37; N, 4.87

实测值 C, 71.30; H, 7.37; N, 4.87

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.67 (s, 2H), 3.80-3.52 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.97-2.66 (m, 4H), 2.08-1.86 (m, 2H), 1.82-1.26 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.3 (s), 174.2 (s), 145.4 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 62.3 (t), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.3 (t), 25.4 (t), 24.3 (t), 24.1 (t), 20.8 (t)

步骤 3 5-(6-碘-1-氧己基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮



在 15℃ 下，将三苯膦 (2.02 g, 7.74 mmol)、碘 (3.08 g, 12.12 mmol) 和咪唑 (0.618 g, 9.08 mmol) 在无水的 CH_2Cl_2 (30 ml) 中搅拌 30 分钟。

在该温度下，在 5 分钟内，滴加于 CH_2Cl_2 (10 ml) 中的 5-(6-羟基-1-氧己基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮 (2.0 g, 6.96 mmol)，然后在该温度下搅拌 40 分钟。

将其与半饱和的亚硫酸钠溶液 (50 ml) 混合，分离相，将含水相用 CH_2Cl_2 萃取，将合并的有机相用 2N 盐酸 (3 x 100 ml)、水 (2 x 100 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 100 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭)，过滤，并将在旋转式气化器中除去溶剂之后获得的粗产物从甲醇 (10 ml) 中再结晶出。

方案 A:

将残余物通过柱色谱法 (100 g 硅胶，氯仿) 纯化，因此获得浅黄色晶体状产物 (2.44 g, 88.3%)。

方案 B:

将残余物再次从甲醇 (10 ml) 中再结晶出，因此获得浅黄色晶体状产物 (2.28 g, 82.4%)。

MT-308

JOS 1670 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{INO}_2$

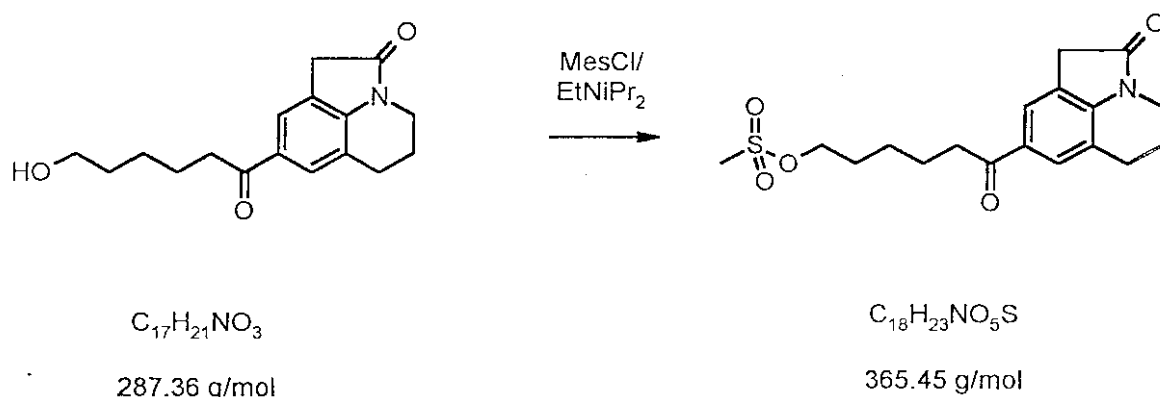
计算值 C, 51.40; H, 5.07; N, 5.53

实测值 C, 51.56; H, 4.97; N, 3.46

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.70 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.12–1.61 (m, 6H), 1.57–1.36 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.7 (s), 174.1 (s), 145.5 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 38.8 (t), 37.9 (t), 36.0 (t), 33.2 (t), 30.1 (t), 24.0 (t), 23.3 (t), 20.9 (t), 6.6 (t)

步骤 4 5-(6-甲基磺酰氧基-1-氧己基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮



在 15°C 下, 在 5 分钟内, 将甲磺酰氯 (458 mg, 4.00 mmol) 滴加到于无水 CH_2Cl_2 (10 ml) 中的 5-(6-羟基-1-氧己基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2(1H)-酮 (1.0 g, 3.48 mmol) 和 N-乙基二异丙胺 (560 mg, 4.35 mmol) 中, 然后在室温下搅拌 2 小时。

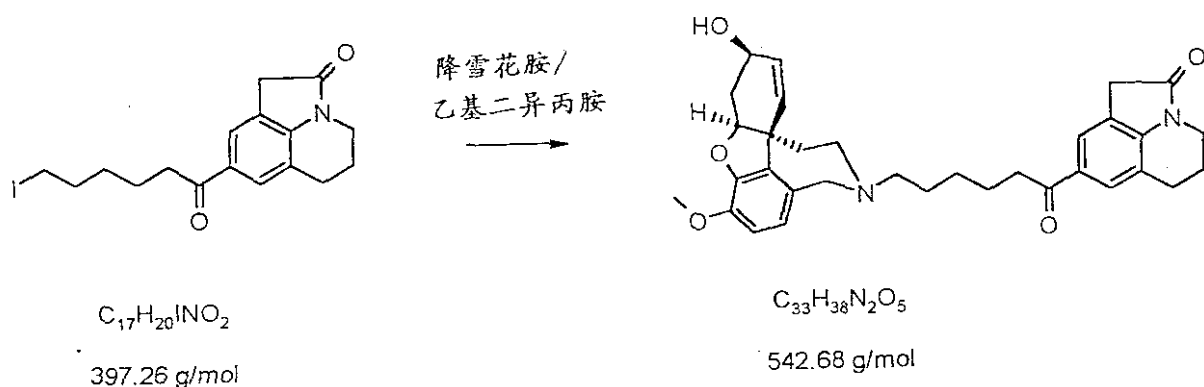
将其与水 (20 ml) 混合, 分离相, 将含水相用 CH_2Cl_2 (1 x 10 ml) 萃取, 将合并的有机相用 2N 盐酸 (3 x 10 ml)、水 (2 x 10 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 10 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 10 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将在旋转式汽化器中除去溶剂之后获得的粗产物与二异丙醚 (10 ml) 蒸煮, 因此获得浅黄色晶体状产物 (1.17 g, 92.2%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.70 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.17–1.92 (m, 5H), 1.90–1.64 (m, 4H), 1.60–1.37 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.7 (s), 174.2 (s), 145.6 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 123.0 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 69.8 (t), 38.8 (t), 37.8 (t), 37.3 (q), 36.1 (t), 28.9 (t), 25.1 (t), 24.3 (t), 23.7 (t), 20.9 (t)

步骤 5

5-[6-[(4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11-基]-1-氧己基]-5, 6-二氢-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-2-(1H)-酮 (SPH-1500)



在沸点温度下，将降雪花胺 (1.13 g, 1.64 mmol)、5-(6-碘-1-氧己基)-5, 6-二氢-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-2(1H)-酮 (1.50 g, 3.75 mmol) 和 N-乙基二异丙胺 (1.46 g, 11.3 mmol) 在无水氯仿 (20 ml) 中搅拌 54 小时。

将在旋转式汽化器中除去溶剂后获得的残余物通过柱色谱法 (200 g 硅胶，氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96:3:1) 纯化，因此获得浅黄色泡沫状产物 (1.31 g, 64.3%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.63 (s, 2H), 6.68–6.46 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.51

(s, 1H), 4.19-3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.35-2.98 (m, 2H), 2.96-6.67 (m, 4H), 2.66-2.29 (m, 4H), 2.15-1.84 (m, 4H), 1.82-1.11 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.1 (s), 174.1 (s), 145.6 (s), 145.3 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 131.2 (s), 129.3 (s), 127.7 (d), 127.4 (d), 126.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 121.7 (d), 119.4 (s), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.6 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.2 (t), 48.2 (s), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 27.1 (t), 26.9 (t), 24.3 (t), 24.2 (t), 20.8 (t)

步骤 6

5-[6-[(4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11-基]-1-氧己基]-5, 6-二氢-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-2-(1H)-酮富马酸盐 (SPH-1499)

类似于实施例 4 进行富马酸盐的沉淀。

MT-311 JOS 1762

$\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$

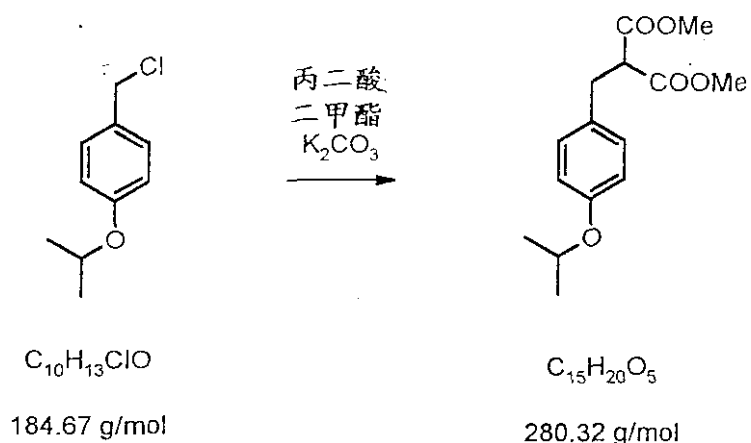
计算值 C, 65.67; H, 6.55; N, 4.14

实测值 C, 65.93; H, 6.54; N, 4.03

实施例 128a

步骤 1

2-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]丙二酸二甲酯



在 70℃ 下，将 1-(氯甲基)-4-(1-甲基乙氧基)苯 (20.5 g, 111 mmol)、丙二酸二甲酯 (102.5 g, 776 mmol) 和碳酸钾 (46.5 g, 332 mmol, 无水, 新研磨的) 在无水的 DMF (250 ml) 中搅拌 24 小时。

将该混合物过滤，并将在旋转式汽化器中蒸发浓缩滤液之后获得的残余物分散在乙醚 (250 ml) 和水 (250 ml) 之间。将有机相用水 (3 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭)，过滤，并除去溶剂。

通过真空蒸馏 (85℃/15 毫巴) 分离出过剩的丙二酸二甲酯并将保留在残余物中的粗产物通过球管蒸馏 (130℃/0.001 毫巴) 纯化。以这种方式，获得无色油状产物 (23.6 g, 78%)。

MT-67 JOS 1774

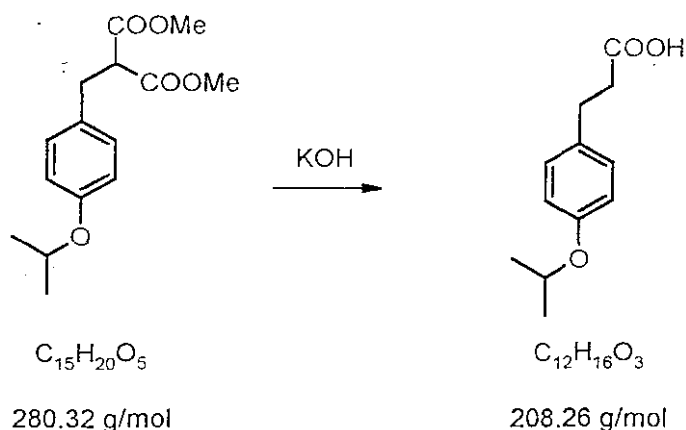
$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$

计算值 C, 64.27; H, 7.19

实测值 C, 64.28; H, 7.07

步骤 2:

4-(1-甲基乙氧基)苯丙酸



在沸点温度下，将 2-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]-丙二酸二甲酯 (23.6 g, 84.2 mmol) 在 2N 氢氧化钾溶液 (15 ml)/乙醇 (25 ml) 中搅拌 18 小时。

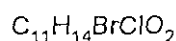
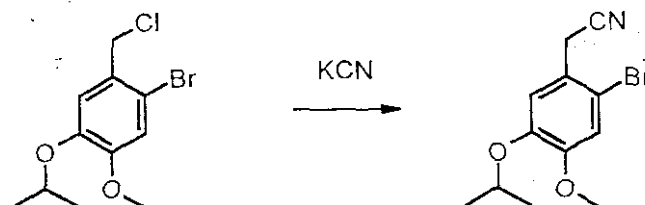
在旋转式汽化器中蒸除乙醇，将残余物用浓盐酸调节至 pH 1，并用乙醚 (3 x 150 ml) 萃取。将合并的有机相用水 (6 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (200 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。将在旋转式汽化器中蒸发浓缩后获得的残余物在球管 (140°C/0.08 mbar) 中脱羧基化，然后蒸馏 (155°C/0.08 mbar)。以这种方式，获得无色晶体状产物 (14.4 g, 82%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.50 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

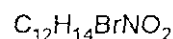
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 178.8 (s), 156.4 (s), 132.1 (s), 129.2 (d), 116.0 (d), 69.9 (d), 35.8 (t), 29.7 (t), 22.1 (q)

步骤 3

2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯乙腈



293.59 g/mol

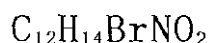


284.15 g/mol

在室温下，将 1-溴-2-(氯甲基)-5-甲氧基-4-(1-甲基乙氧基)苯 (7.00 g, 23.8 mmol) 和氰化钾 (1.70 g, 26.1 mmol, 新研磨的) 在无水 DMSO (70 ml) 中搅拌 12 小时。

将该混合物倾倒入水 (700 ml) 中，将含水相用乙醚 (3 x 150 ml) 萃取，将合并的有机相用水 (5 x 150 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭)，过滤，并将蒸发浓缩后获得的残余物与二异丙醚 (15 ml) 蒸煮。以这种方式获得无色晶体状产物 (6.46 g, 95%)。

MT-72 JOS 1695



计算值 C, 50.72; H, 4.97; N, 4.93

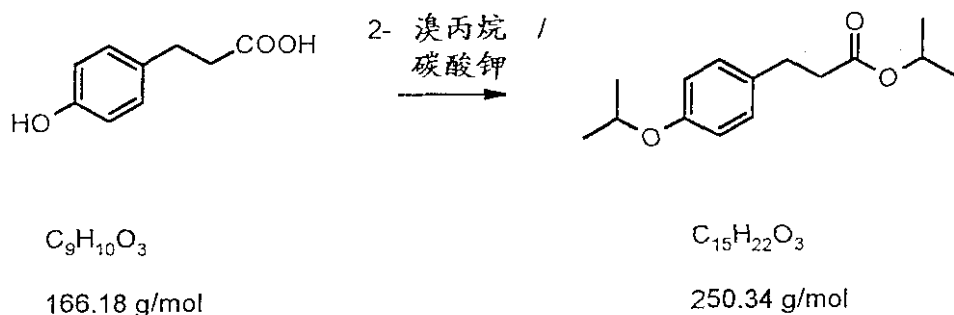
实测值 C, 50.73; H, 4.84; N, 4.89

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 150.8 (s), 147.1 (s), 12.15 (s), 117.3 (s), 116.7 (d), 116.3 (d), 113.9 (s), 72.1 (d), 56.2 (q), 24.2 (t), 21.9 (q)

步骤 4

4-(1-甲基乙氧基)苯丙酸-(1-甲基)乙酯



在 60℃ 下, 将 4-羟基苯丙酸 (50.0 g, 300 mmol)、碳酸钾 (210 g, 1.5 mol, 无水, 新研磨的) 和 2-溴丙烷 (221 g, 1.8 mol) 在无水 DMF (500 ml) 中搅拌 24 小时。

将该溶液过滤, 将在旋转式汽化器中蒸发浓缩后获得的残余物分散在乙醚 (500 ml) 和 2N 氢氧化钠溶液 (500 ml) 中。将有机相用 2N 氢氧化钠溶液 (2 x 200 ml)、水 (3 x 500 ml) 和饱和食盐溶液 (200 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。将在旋转式汽化器中蒸除溶剂后获得的残余物通过球管蒸馏 (139–142℃/0.025 mbar) 纯化, 因此获得无色油状产物 (70.8 g, 94%)。

MT-159 JOS 1768

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$

计算值 C, 71.97; H, 8.86

实测值 C, 71.84; H, 8.75

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.99 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.48 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

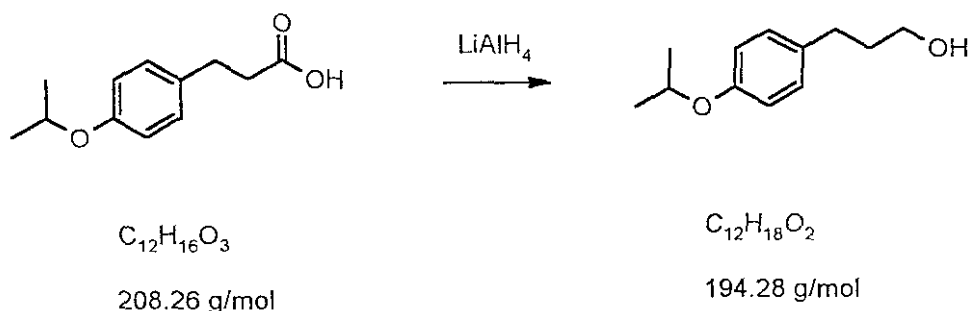
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 172.4 (s), 156.2 (s), 132.4 (s), 129.1 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 67.4 (d), 36.4 (t), 30.1 (t), 22.0 (q),

21.7 (q)

步骤 5

4-(1-甲基乙氧基)苯丙醇

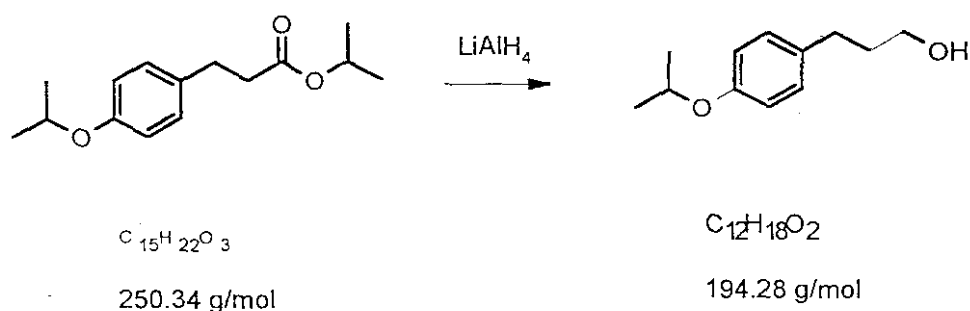
1. 来自于 4-(1-甲基乙氧基)苯丙酸



在 0℃ 下，将于无水 THF (80 ml) 中的 4-(1-甲基乙氧基)苯丙酸 (7.57 g, 36.3 mmol) 在 30 分钟内滴加到 氢化锂铝 (4.17 g, 110 mmol) 于无水 THF (80 ml) 的悬浮液中，并在室温下搅拌 12 小时。将其用水 (30 ml) 水解，并与浓盐酸混合直至溶液变透明，分散在水 (30 ml) 和乙醚 (60 ml) 中，将含水相用乙醚 (2 x 20 ml) 萃取，将合并的有机相用 2N 盐酸 (3 x 100 ml)、水 (1 x 100 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 100 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。

在旋转式汽化器中蒸除溶剂之后，获得无色晶体状产物 (6.84 g, 97%)。

2. 来自于 4-(1-甲基乙氧基)苯丙酸-(1-甲基)乙酯



在 0℃ 下, 将于无水 THF (100 ml) 中的 4-(1-甲基乙氧基) 苯丙酸-(1-甲基) 乙酯 (10.0 g, 39.9 mmol) 在 30 分钟内滴加到 氢化锂铝 (3.04 g, 80 mmol) 于无水 THF (100 ml) 的悬浮液中, 并在室温下搅拌 12 小时。

将其用水 (30 ml) 水解, 并与浓盐酸混合直至溶液变透明, 分散在水 (30 ml) 和乙醚 (60 ml) 中, 将含水相用乙醚 (2 x 20 ml) 萃取, 将合并的有机相用 2N 盐酸 (3 x 100 ml)、水 (1 x 100 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 100 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭) 并过滤。

在旋转式汽化器中蒸除溶剂之后, 获得无色晶体状产物 (7.04 g, 99%)。

MT-89 JOS 1700

$C_{12}H_{18}O_2$

计算值 C, 74.19; H, 9.34

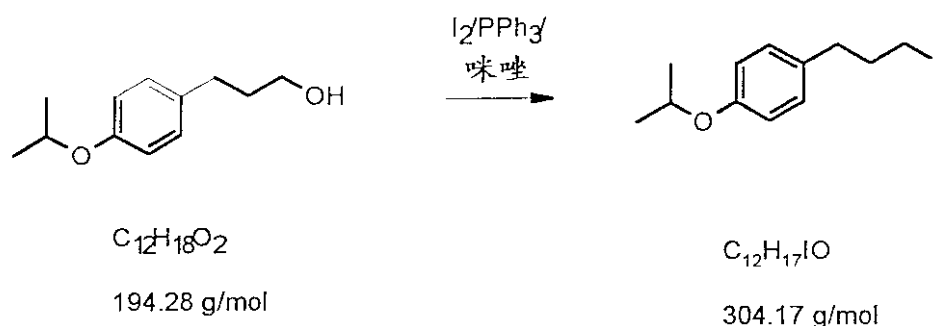
实测值 C, 73.93; H, 9.07

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.50 (septet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.0 (b, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 155.9 (s), 133.7 (s), 129.2 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 62.0 (t), 34.3 (t), 31.1 (t), 22.0 (q)

步骤 6

1-(3-碘丙基)-4-(1-甲基乙氧基)苯



在室温下，将三苯膦 (13.1 g, 49.9 mmol)、碘 (19.9 g, 78.4 mmol) 和咪唑 (4.0 g, 58.8 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (250 ml) 中搅拌 20 分钟。并在 15℃ 下，滴加到于 CH_2Cl_2 (100 ml) 中的 4-(1-甲基乙氧基)苯丙醇 (8.74 g, 45.0 mmol) 中，并在室温下搅拌 12 小时。

将其分散在水 (300 ml) 和 CH_2Cl_2 (150 ml) 中，将含水相用 CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) 萃取，将合并的有机相用水 (1 x 200 ml)、半饱和硫酸铜(II)溶液 (2 x 200 ml)、水 (1 x 200 ml)、10%亚硫酸钠溶液 (1 x 200 ml)、饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤，干燥(硫酸钠/活性炭)，过滤，并将在旋转式汽化器中蒸发浓缩后获得的残余物收集在二异丙醚 (200 ml) 中。将在旋转式汽化器中蒸除溶剂后由滤液获得的残余物过滤，并通过柱色谱法 (900 g 硅胶；石油醚：乙酸乙酯 = 95:5) 纯化。以这种方式，获得无色油状产物 (10.9 g, 79%)。

MT-151 JOS 1755

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IO}$

计算值 C, 47.39; H, 5.63

实测值 C, 47.37; H, 5.41

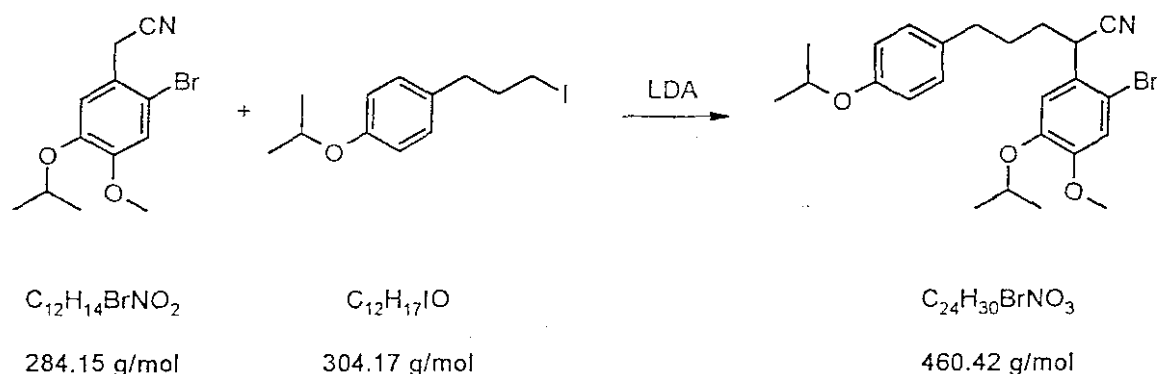
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.11 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.53 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.10 (五重峰, $J = 7.9$ Hz, 2H),

1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.2 (s), 132.2 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.8 (d), 35.2 (t), 35.0 (t), 22.1 (q), 6.5 (t)

步骤 7

α -[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]4-(1-甲基乙氧基)-苯戊腈



在 -78°C 下, 在 15 分钟内, 将正丁基锂 (12.7 ml, 27.5 mmol, 2.2 M 于己烷中) 加入二异丙胺 (3.55 g, 35.08 mmol) 于无水 THF (50 ml) 的溶液中, 然后将该混合物加热至 -30°C , 并在该温度下搅拌 30 分钟。

将该溶液冷却至 -78°C , 并与 于无水 THF (100 ml) 中的 2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)-苯乙腈 (7.94 g, 27.9 mmol) 混合, 在该温度下搅拌 20 分钟, 加热至室温, 并再搅拌 1 小时。将该混合物冷却至 -78°C , 然后在 15 分钟内滴加于无水 THF (50 ml) 中的 1-(3-碘丙基)-4-(1-甲基乙氧基)苯 (8.50 g, 27.9 mmol), 并将该混合物搅拌 45 分钟。

将其与饱和氯化铵溶液 (50 ml) 混合, 并加热至室温。将蒸发浓缩之后获得的残余物分散在 2N 盐酸 (200 ml) 和乙醚 (200 ml) 之间。将含水相用乙醚 (3 x 50 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (3 x 200 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (1 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤,

干燥(硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将在旋转式汽化器中除去溶剂后剩余的残余物通过柱色谱法 (1000 g 硅胶, 石油醚 : 乙酸乙酯 = 98:2) 纯化。因此获得无色油状产物 (11.46 g, 71%)。

MT-158 JOS 1699

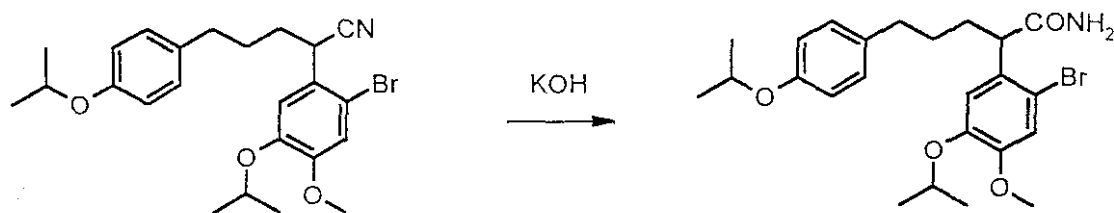
$C_{24}H_{30}BrNO_3$

计算值 C, 62.61; H, 6.57; N, 3.04

实测值 C, 62.32; H, 6.31; N, 2.97

步骤 8

α -[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-(1-甲基乙氧基)-苯戊酰胺



$C_{24}H_{30}BrNO_3$

460.42 g/mol

$C_{24}H_{32}BrNO_4$

478.43 g/mol

将于乙醇(600 ml)中的 α -[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-(1-甲基乙氧基)-苯戊烷腈(30.0 g, 65.2 mmol)与于水(100 ml)中的氢氧化钾(60.0 g, 1.07 mol)混合, 并在沸点温度下, 搅拌 6 小时。

将蒸发浓缩之后获得的残余物分散在 2N 盐酸(200 ml)和乙醚(300 ml)之间。将含水相用乙醚(3 x 75 ml)萃取。将合并的有机相用水(3 x 200 ml)、饱和碳酸氢钠溶液(1 x 200 ml)和饱和食盐溶液(1 x 200 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将除去溶剂后保留的残余物通过柱色谱法 (1000 g 硅胶, 石油醚: 乙醚 = 1:2) 纯化。将流动快的馏份收集在无水 CH_2Cl_2 (100 ml)中, 在 0℃下与草酰氯(3 ml)混合和 1 滴 DMF 混合, 并搅拌 2 小时。将在旋转式汽化器中蒸除溶剂后获得的残余物悬浮在无水 THF (100 ml)中, 然后在表面

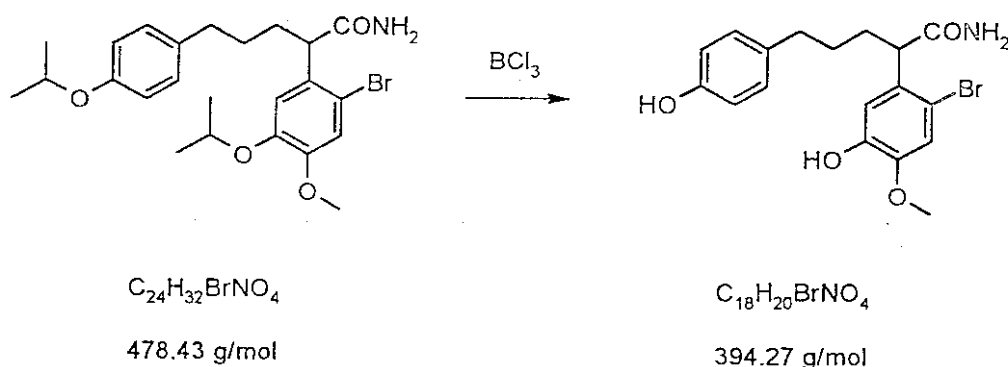
下通入氨达 2 小时。过滤该混合物，并将蒸发浓缩后获得的残余物分散在水 (100 ml) 和乙醚 (100 ml) 之间。将含水相用乙醚 (3 x 50 ml) 萃取，将合并的有机相用水 (3 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠/活性炭)，过滤，并将蒸发浓缩后获得的残余物与通过柱色谱法获得的流动慢的馏份合并，在二异丙醚下结晶，并与二异丙醚 (100 ml) 蒸煮。以这种方式，获得无色晶体状产物 (26.0 g, 83.5%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.98 (b, 1H), 5.52 (b, 1H), 4.47 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.74–2.40 (m, 2H), 2.22–2.00 (m, 1H), 1.91–1.36 (m, 3H), 1.35–1.22 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 175.2 (s), 155.8 (s), 149.9 (s), 147.0 (s), 133.9 (s), 130.8 (s), 129.1 (d), 115.7 (d), 114.8 (d), 114.7 (d), 71.4 (d), 69.7 (d), 56.0 (q), 49.7 (d), 34.6 (t), 31.9 (t), 29.1 (t), 22.0 (q), 21.8 (q), 21.7 (q)

步骤 9

α -[2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯基]-4-羟基苯戊酰胺



在 -78°C 下，将于无水 CH_2Cl_2 (300 ml) 中的 α -[2-溴-4-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-(1-甲基乙氧基)-苯戊酰胺 (24.0 g,

50.2 mmol)与三氯化硼 (150 ml, 150 mmol, 1 M 于 CH_2Cl_2 中)混合, 并在室温下搅拌 4 小时。

滴加水 (200 ml), 并在旋转式汽化器中除去有机相。将沉淀的晶体用水 (6 x 200 ml) 蒸煮, 因此获得无色晶体状产物 (19.8 g, 定量的)。

MT-161 JOS 1713

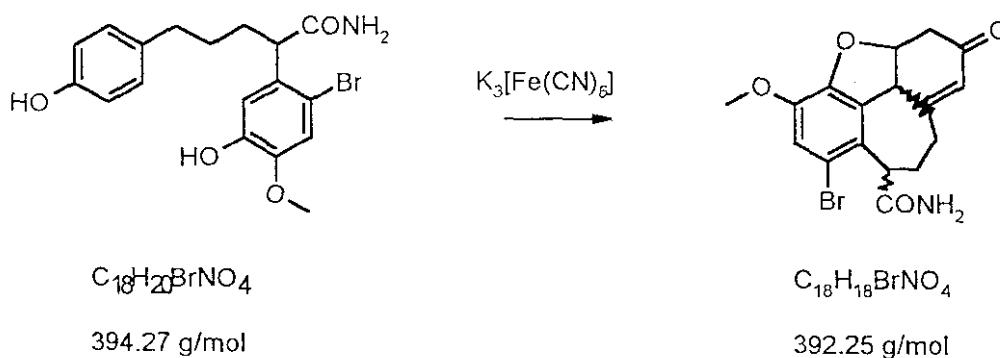
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$

计算值 C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

实测值 C, 54.56; H, 5.40; N, 3.25

步骤 10

1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-氧杂-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-12-羧酰胺 (SPH-1484)



α -[2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯基]-4-羟基苯戊酰胺 (3.00 g, 7.61 mmol) 悬浮在氯仿 (300 ml) 中, 并与于碳酸钾溶液 (75 ml, 10%) 中的六氰高铁(III)酸钾 (13.2 g, 40.0 mmol) 混合。

将该混合物在室温下剧烈搅拌 40 分钟, 并经 Hyflo 过滤。将含水相用氯仿 (2 x 50 ml) 萃取, 将合并的有机相用 2N 盐酸 (2 x 100 ml)、水 (2 x 200 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 150 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 并将蒸发浓缩溶剂后获得的粗产物通过柱色谱法 (50 g 硅胶, 乙酸乙酯) 纯化。以这种方式, 获得产物, 该产物是由二种非对映的对映异构体对组成的混合物, 其中流动慢的异构化为流动快的。

通过柱色谱法 (氯仿:甲醇 = 96:4), 获得无色晶体状的具有较高 Rf-值的对映异构体对 (0.24 g, 8% 理论值)。

MT-162/OF JOS 1679

$C_{18}H_{18}BrNO_4$

计算值 C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57

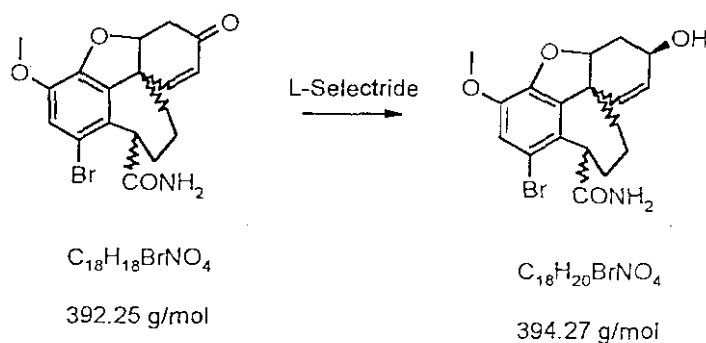
实测值 C, 55.15; H, 4.71; N, 3.38

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.96-1.67 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H)

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 195.6 (s), 174.6 (s), 149.5 (d), 147.9 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 130.6 (s), 126.5 (d), 117.5 (s), 117.1 (d), 88.4 (d), 56.8 (q), 52.1 (s), 51.6 (d), 37.9 (t), 36.6 (t), 33.3 (t), 21.5 (t)

实施例 128b

(6R)-1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-12-羧酰胺 (SPH-1483)



在 0℃ 下, 将 L-Selectride^(R) (4.6 ml, 4.6 mmol, 1 M 于 THF 中) 在 15 分钟内加入 1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-氧杂-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-12-羧酰胺 (600 mg, 1.52 mmol) 于

无水 THF (5 ml) 的悬浮液中, 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将其用水 (3 ml) 水解, 并分散在水 (10 ml) 和乙酸乙酯 (10 ml) 之间, 将含水相用乙酸乙酯 (3 x 5 ml) 萃取, 并将合并的有机相用 1N 盐酸 (3 x 10 ml)、水 (2 x 10 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (1 x 10 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 10 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将蒸除溶剂后获得的粗产物通过柱色谱法 (50 g 硅胶, 乙酸乙酯) 纯化, 以这种方式, 获得无色晶体状产物 (798 mg, 83%)。

MT-169/OF JOS 1677

$C_{18}H_{20}BrNO_4$

计算值 C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

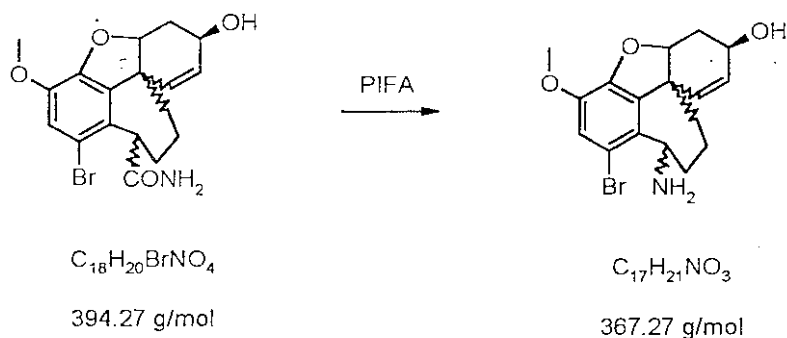
实测值 C, 54.67; H, 5.10; N, 3.46

^1H NMR ($CDCl_3/DMSO-d_6$): δ 6.97 (s, 1H), 6.79 (b, 1H), 6.49 (b, 1H), 6.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42-3.18 (m, 2H), 2.68-2.29 (m, 2H), 2.14-1.38 (m, 5H);

^{13}C NMR ($CDCl_3/DMSO-d_6$): δ 173.4 (s), 146.3 (s), 143.6 (s), 134.2 (s), 128.8 (d), 128.6 (d), 126.8 (s), 116.1 (s), 115.6 (d), 87.1 (d), 60.1 (q), 55.6 (d), 50.1 (s), 49.5 (d), 37.5 (t), 31.0 (t), 29.8 (t), 20.3 (t)

实施例 128c

(6R)-10-氨基-1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-6-醇 (SPH-1482)



将双(三氟乙酰氧基)碘苯 (300 mg, 0.76 mmol) 溶解在乙腈 (1.5 ml, HPLC-质量的) 中, 并与水 (1.5 ml, HPLC-质量的) 混合。然后, 在 2 小时内本体加入 (6R)-1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-12-羧酰胺 (338 mg, 0.76 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 24 小时。在旋转式汽化器中蒸除溶剂, 将残余物收集在氯仿 (5 ml) 中, 过滤, 并通过柱色谱法 (30 g 硅胶, 氯仿: 甲醇: 氨 = 96:3:1) 纯化。以这种方式, 获得无色晶体状产物 (161 mg, 58%)。

MT-170 JOS 1705

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 \cdot 0.66 \text{ H}_2\text{O}$

计算值 C, 54.02; H, 5.68; N, 3.71

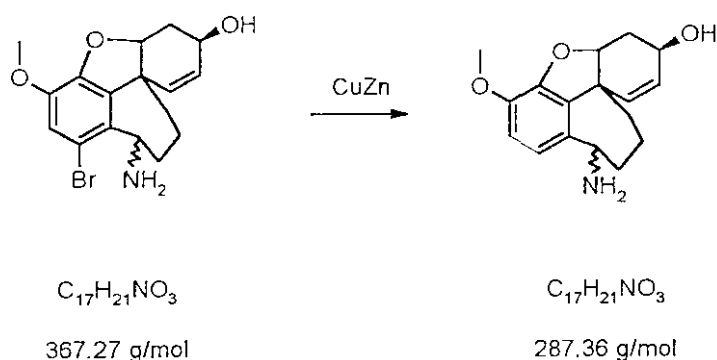
实测值 C, 53.96; H, 5.52; N, 3.60

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.08 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.8883 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H); 4.72 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.45-2.07 (m, 4H), 1.92-1.58 (m, 4H);

^{13}C NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 147.2 (s), 144.7 (s), 134.5 (s), 133.3 (s), 130.9 (d), 126.4 (d), 116.6 (d), 115.5 (s), 87.8 (d), 61.2 (d), 57.3 (q), 54.0 (d), 48.6 (s), 38.3 (t), 35.2 (t), 30.1 (t), 17.9 (t)

实施例 128d

(6R)-10-氨基-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-6-醇



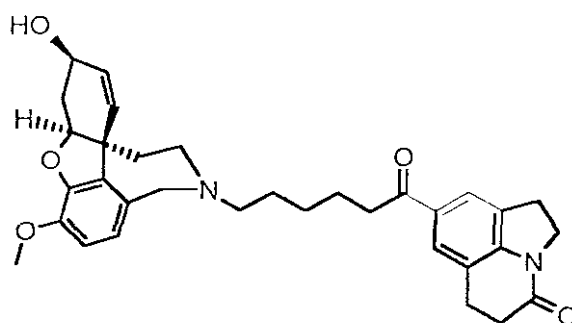
将(6R)-10-氨基-1-溴-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-6-羟基-6H-苯并[a]环庚并[hi]苯并呋喃-6-醇(70 mg, 0.19 mmol)和氯化钙(300 mg, 2.7 mmol)本体加入锌的黑色悬浮液(制备方法:在氩气下,在超声浴中,将锌粉(500 mg)和碘化铜(I)(500 mg)在水(4 ml)和乙醇(4 ml)中处理45分钟)中,并在沸点温度下将该混合物搅拌5小时。将其与浓的氨水溶液(1 ml)混合,在旋转式汽化器中除去溶剂,将残余物收集在氯仿(15 ml)中,过滤,并将在旋转式汽化器中蒸发浓缩滤液后获得的残余物通过柱色谱法(30 g 硅胶,氯仿:甲醇:氨=96:3:1)纯化。以这种方式,获得无色晶体状产物(42 mg, 78%)。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.81-6.61 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 14 Hz, J = 4 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (t, J = 3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.40 (q, J = 15 Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 18 Hz, J = 4 Hz, 1H), 1.97-1.52 (m, 9H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 145.4 (s), 143.2 (s), 134.1 (s), 132.6 (s), 129.9 (d), 125.4 (d), 121.9 (d), 109.9 (d), 87.7 (d), 61.1 (d), 54.8 (q), 48.5 (s), 37.0 (t), 34.4 (t), 29.0 (t), 25.8 (t), 16.9 (t)

实施例 129

8-[6-[(4a*S*, 6*R*, 8a*S*)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6*H*-苯并呋喃并[3a, 3, 2-*ef*][2]苯并氮杂草-11-基]-1-氧己基]-1, 2, 5, 6-四氢-4*H*-吡咯并[3, 2, 1-*ij*]喹啉-4-酮 (SPH-1516)



1. 在溶液中合成:

在沸点温度下, 将降雪花胺 (1.13 g, 4.13 mmol)、8-(6-碘-1-氧己基)-1, 2, 5, 6-四氢-4*H*-吡咯并[3, 2, 1-*ij*]喹啉-4-酮 (1.50 g, 3.75 mmol) 和 *N*-乙基二异丙胺 (1.46 g, 11.3 mmol) 在无氯仿 (20 ml) 中搅拌 54 小时。

将在旋转式汽化器中除去溶剂后获得的残余物通过柱色谱法 (200 g 硅胶, 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96:3:1) 纯化, 因此获得浅黄色泡沫状产物 (1.87 g, 92%)。

DC: CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 89:10:1, R_f = 0.5

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.68–6.43 (m, 2H), 6.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.93–5.81 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.22–3.91 (m, 4H), 3.92–3.64 (m, 4H), 3.48–2.28 (m, 13H), 2.20–1.12 (m, 10H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.7 (s), 167.5 (s), 145.5 (s), 145.1 (s), 143.7 (s), 132.8 (s), 132.6 (s), 129.1 (s), 128.9 (s), 127.2 (d), 126.7 (d), 126.3 (d), 123.6 (d), 121.6 (d), 119.3 (s), 110.8 (d), 88.3 (d), 61.6 (d), 57.4 (t), 55.6 (q), 51.2 (t), 51.0 (t), 48.1 (s), 45.4 (t), 38.0 (t), 32.6 (t), 31.1 (t), 29.7 (t), 27.0

(t), 26.8 (t), 24.2 (t), 23.9 (t)

类似于实施例 4 制备富马酸盐 (SPH-1519)

MT-407 JOS 1761

$C_{37}H_{42}N_2O_2 \cdot H_2O$

计算值 C, 65.67; H, 6.55; N, 4.14

实测值 C, 65.69; H, 6.49; N, 4.02

2. 通过固体相合成

在二侧密封的 5 毫升聚乙烯熔块中, 将 0.300 g (0.102 mmol) 降雪花胺-6-基氧基-1,5-二氧戊基氧基甲基-Merrifield 树脂在 3 毫升二甲基甲酰胺 / 丙酮 (1/1) 中浸泡 30 分钟, 并在过滤之后, 将其悬浮在 0.125 g (0.315 mmol) 8-(6-碘-1-氧己基)-1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮 和 54 μ l (0.041 g, 0.315 mmol) 乙基二异丙胺于 3 ml 二甲基甲酰胺/丙酮(1/1)的溶液中。

将该悬浮液在室温下摇晃 19 小时。阴性氯醌试验表明仲胺完全转化。将该树脂用二甲基甲酰胺 (2 分钟, 3 ml) 洗涤 3 次, 用四氢呋喃 / 甲醇 (4/1, 2 分钟, 3 ml) 洗涤 6 次。随后将该树脂悬浮在由 0.113 g (0.63 mmol) 30% 甲醇钠-甲醇溶液和 3.0 ml 四氢呋喃/甲醇(4/1) 组成的溶液中。在 15 小时之后, 过滤出溶液, 并将该树脂用二氯甲烷萃取 6 次, 每次用量 3 毫升。

将合并的滤液用甲醇的盐酸调节至中性, 用 10 毫升二氯甲烷稀释, 用 15 毫升饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在旋转式汽化器中在减压下蒸发浓缩。将粗产物借助于 MPLC (200 g 硅胶, $v = 285$ nm, 氯仿/甲醇/浓氨 = 96/3/1) 分离。在蒸发浓缩之后, 获得黄色油状物, 将其存放时发生结晶: 0.043 g (0.041 g, 0.075 mmol, 74%) 黄色晶体 ($M_r = 542.7$), HPLC, DC 与参照试样相同:

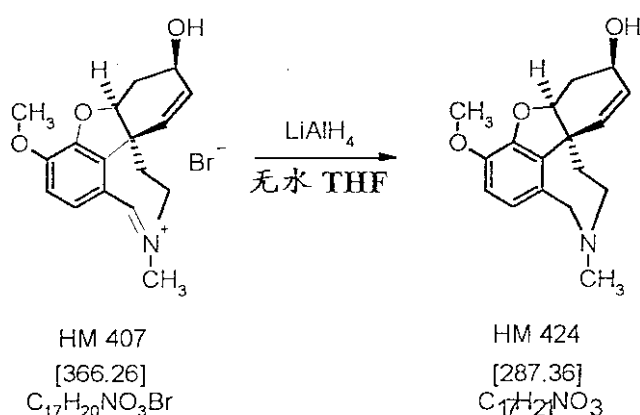
DC: $R_f = 0.55$ (氯仿/甲醇 = 8/2 + 2% 浓氨)

HPLC: $t_{Ref} = 13.7$ 分钟, 95.7% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125

mm, RP-18e, 5.0 μm , 1 ml/分钟, 285 nm, 乙腈/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (5/95 v/v 5 分钟, 5/95 60/40 v/v 18 分钟 (convex), 60/40 v/v 5 分钟)

实施例 130a

(4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-6-醇, 雪花胺 (HM 424)



将氢化铝锂 (104 mg, 2.73 mmol) 加入溴化雪花胺 HM 407 (1.0 g, 2.73 mmol) 于无水四氢呋喃 (50 ml) 的悬浮液中, 并在室温下搅拌 3 小时。然后, 将过剩的被乙酸乙酯 (49 mg, 2.73 mmol) 破坏的氢化铝锂与水混合以形成可过滤的沉淀物, 并沉淀出。将产生的 Al_2O_3 过滤出, 将滤液经硫酸钠干燥, 并在旋转式汽化器中除去溶剂。获得 750 mg (96% 理论值) 白色泡沫状雪花胺。

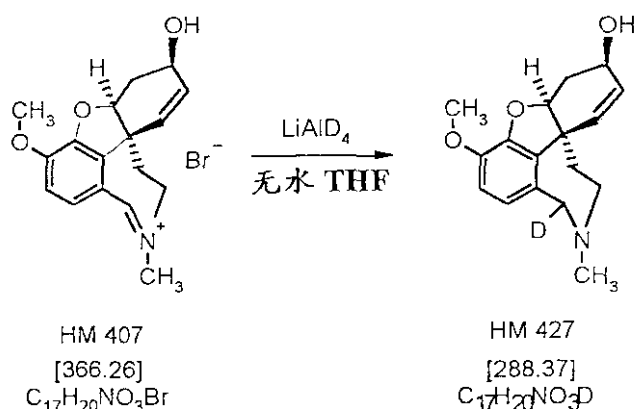
DC : CHCl_3 : MeOH/NH_3 (9:1)

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.66–6.58 (m, 2H), 6.08–5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.15 (b, 1H), 4.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 14.4, 2.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 14.9, 3.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 15.7, 1.8, 1.8$, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15–1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, $J = 13.7, 4.1, 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.7 (t), 48.2 (s),

41.9 (q), 33.4 (t), 29.9 (t)

实施例 130b:

(4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11-五氢-12-次-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, (12-次雪花胺, SPH-1520)



将氟化铝锂 (28 mg, 0.68 mmol) 加入溴化雪花胺 HM 407 (250 mg, 0.683 mmol) 于无水四氢呋喃 (15 ml) 的悬浮液中, 并在室温下搅拌 3 小时。然后将剩余的氟化铝锂用乙酸乙酯分解, 并通过过氧化氢 (12 mg, 0.68 mmol) 沉淀出 Al_2O_3 。将产生的 Al_2O_3 过滤出, 滤液经硫酸钠干燥, 并在旋转式汽化器中蒸除溶剂。获得 100 mg (51% 理论值) 白色泡沫状 HM 427。

DC : $CHCl_3$: MeOH/ NH_3 (9:1)

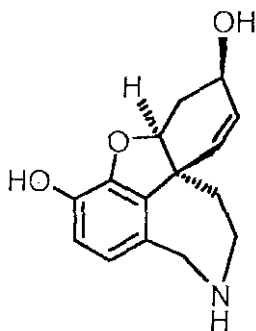
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.66–6.58 (m, 2H), 6.08–5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.14 (b, 1H), 4.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H), 3.25 (ddd, $J = 14.4, 2.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 14.9, 3.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 15.7, 1.8, 1.8$, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15–1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, $J = 13.7, 4.1, 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 和 122.0 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.8 和 53.7 (t), 48.2 (s), 42.1 和 4.1.9 (q), 33.8 和 33.7

(t), 29.9 (t)

LC/MS: 30*2.1 mm of Zorbax SB C18 3 μ m, 40% MeOH 2 分钟至 100% @ 10 分钟。10 分钟; 剩余的 H_2O 在 0.5 ml/分钟下, UV 210, 250, 280 和 310 nm, 单个峰 (RT 约 6.0 分钟)。PI-MS m/z 289 ($[M+H]^+$), 271 ($[M+H-H_2O]^+$)。NI-MS m/z 287 ($[M-H]^+$), 269 ($[M-H-H_2O]^+$)。

实施例 131:

降血素 (SPH-1486)



将降雪花胺 (1.0 g, 3.66 mmol) 于 40 ml 无水 THF 的溶液在室温下与 17 ml L-selectride^R (1 M 于 THF) 混合, 并在沸点温度下搅拌 24 小时。

将其冷却至室温, 与乙酸乙酯 (20 ml) 混合, 然后与水 (100 ml) 混合, 并分离相。将有机相用水 (4 x 20 ml) 萃取, 将合并的含水相用乙酸乙酯 (2 x 20 ml) 萃取, 并将蒸发浓缩后剩余的残余物经柱色谱法 (100 g 硅胶, 氯仿 : 氨 = 90:9:1) 纯化, 并在丙酮下结晶。以这种方式, 获得无色晶体状产物 (0.78 g, 82.3%)。

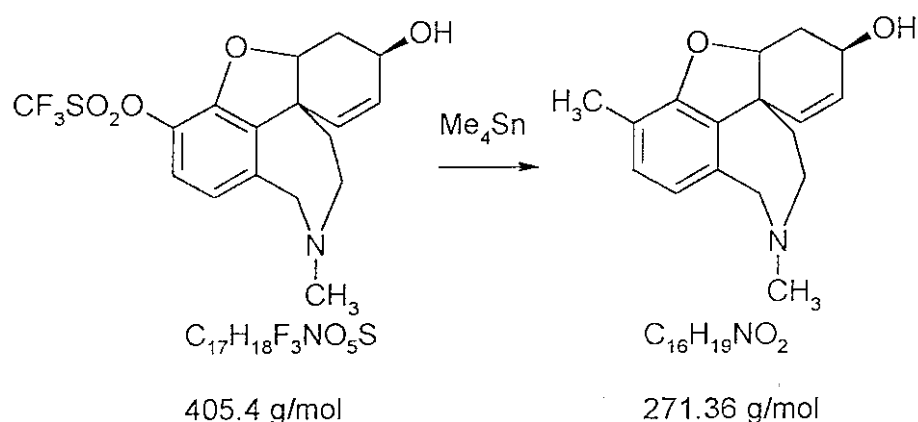
¹H NMR (DMSO- d_6): δ 6.52-6.37 (m, 2H), 6.03 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.3 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.25-2.92 (m, 2H), 2.24-2.90 (m, 2H), 2.39 (d, J = 14 Hz, 2H);

¹³C NMR (DMSO- d_6): δ 145.6 (s), 140.4 (s), 133.0 (s), 132.3

(s), 127.7 (d), 127.6 (d), 119.6 (d), 114.8 (d), 86.5 (d), 60.1 (d), 53.1 (t), 48.3 (s), 46.6 (t), 40.2 (t), 30.8 (t)

实施例 132:

(4a, S, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (SPH-1487)



在 100°C 下, 将 (4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-三氟甲基磺酰基氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇 (200 mg, 0.49 mmol)、四甲基锡烷 (106 mg, 0.59 mmol)、无水氯化锂 (62 mg, 1.47 mmol) 和四三苯膦钨 (28 mg, 0.025 mmol, 0.05 当量) 在无水的 DMF (3 ml) 中搅拌 24 小时。将其分散在水 (20 ml) 和乙酸乙酯 (30 ml) 之间, 将含水相用乙酸乙酯 (5 x 30 ml) 萃取, 将合并的有机相用水 (3 x 10 ml) 和饱和食盐溶液 (15 ml) 洗涤, 并将蒸发浓缩后获得的残余物经柱色谱法 (20 g 硅胶, 氯仿 : 甲醇 : 氨 = 96:3:1) 纯化。以这种方式获得无色晶体状产物 (102 mg, 77%)。

MT-298 JOS 1711

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$

计算值 C, 74.02; H, 7.86; N, 5.08

实测值 C, 73.77; H, 7.67; N, 5.04

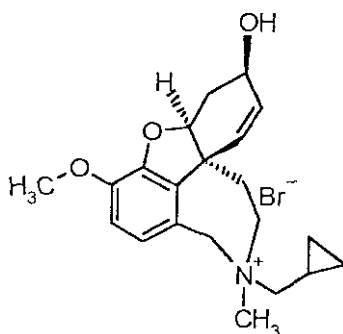
^1H NMR (CDCl_3): δ 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 12.7$ Hz), 2.66 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17–2.00 (m, 2H), 1.57 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.4 (s), 135.3 (s), 131.6 (s), 130.1 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 122.0 (d), 119.8 (s), 88.1 (d), 62.7 (d), 61.3 (t), 54.2 (t), 48.5 (s), 42.4 (d), 33.9 (t), 30.4 (t), 15.3 (q).

实施例 136:

SPH-1146 IK 66/1

(-)-溴化环丙基甲基雪花铵



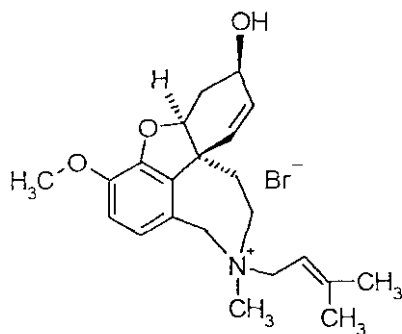
制备方法类似于实施例 90-99, 熔点: 230-237°C

$\alpha_{20}^D = -110$ ($C = 1.5$ 于水中)

实施例 137:

SPH-1149 HM 104

(-)- (3-甲基丁-2-烯-1-基)-溴化雪花铵



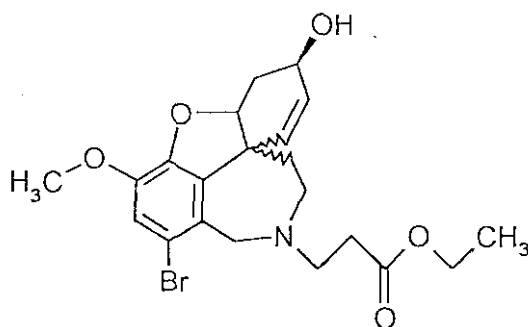
制备方法类似于实施例 90-99, 熔点: 198-201°C

$a_{20}^D = -118.2$ (1.5 于水中)

实施例 138:

SPH-1162 Cl 2-1 3au

3-((6R)-1-溴-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并 [3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)丙酸乙酯



制备方法类似于实施例 143

反应时间: 8 小时, 产率: 80% 无色泡沫

与实施例 143 中的结构相同, 这里仅用不同的符号表示:

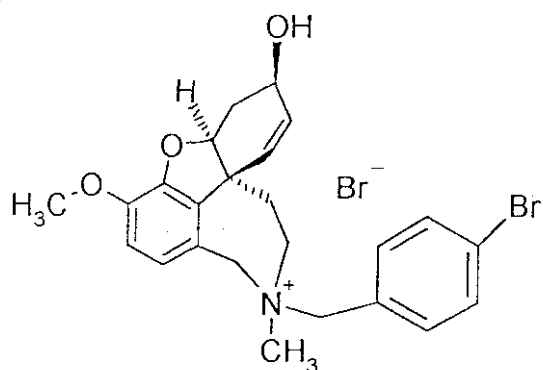
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 6$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 172.4 (s), 60.3 (t), 57.3 (t), 32.9 (t), 14.1 (q).

实施例 139:

SPH-1184 LCz 225/1

(-)-溴化 (4-溴苯基)甲基雪花铵半水合物



制备方法类似于实施例 90-99,

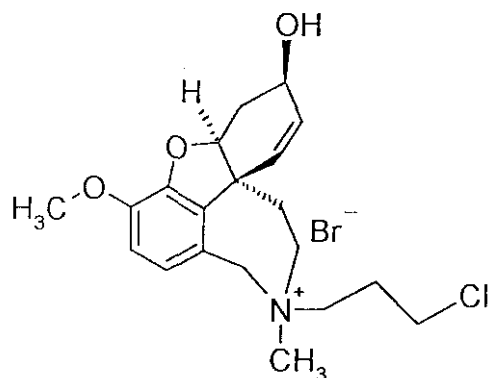
计算值: C 52.77, H 5.17, N 2.56

实测值: C 52.45, H 5.15, N 2.52

实施例 140:

SPH-1191 LCz 205

(-)(3-氯丙基)-溴化雪花铵, 1.25 H₂O



制备方法类似于实施例 90-99,

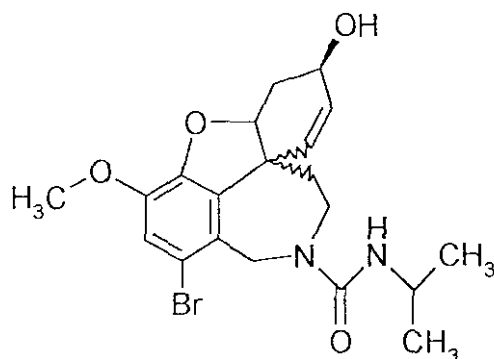
计算值: C 51.40, H 6.36, N 3.00

实测值: C 51.08, H 6.07, N 2.92

实施例 141:

SPH-1208 CB 2

(6R)-1-溴-6-羟基-N¹¹-异丙基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-羧酰胺



制备方法类似于实施例 142, 产率: 96%;

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H), 6.04 (dd, $J = 16.0; 10.0$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 18.0$, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.0; 3.0$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 17$ Hz, 1H); 1.12 (dd, $J = 20.0; 5.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156.0 (s), 146.5 (s), 144.9 (s), 133.8 (s), 128.6 (d), 128.2 (s), 127.5 (s), 125.8 (d), 115.1 (d), 112.3 (d), 88.5 (d), 61.6 (d), 56.1 (q), 50.3 (t), 49.1 (s), 45.2 (t), 42.7 (d), 36.6 (t), 29.6 (t), 23.4 (q), 23.0 (q).
分析值: $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4 \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}]$

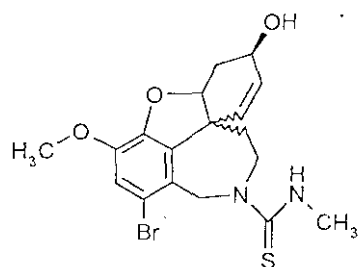
计算值: C 54.26 H 5.83 N 6.33

实测值: C 54.28 H 5.79 N 6.14

实施例 142:

SPH-1209 CB 5

(6R)-1-溴-6-羟基-3-甲氧基-N11-甲基 5,6,9,10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂萘-11(12H)-硫代羧酰胺



将异硫氰酸甲酯 (42.0 毫克, 0.57 毫摩尔) 滴加到溴降雪花胺 (0.2 克, 0.57 毫摩尔) 于甲苯 (10 毫升) 的搅拌溶液中, 并且回流 3 小时。经蒸发浓缩之后, 将残余物收集到 2N HCl (20 毫升) 中, 并用 AcOEt (1 x 10 毫升) 洗涤。将该水溶液用浓缩氨调节至 pH > 8.5, 并用 AcOEt (3 x 10 毫升) 萃取。用饱和的食盐溶液洗涤合并的有机相, 干燥并蒸发浓缩, 由此获得无色晶体状产物, 其熔点是 183-185°C (0.22 克, 99%);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (b, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.69 (b, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.17 (b, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 2.72 (dd, $J = 18.8; 2.0$ Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 181.5 (s), 146.8 (s), 145.4 (s), 133.9 (s), 128.9 (d), 128.2 (s), 125.5 (d), 115.3 (d), 112.5 (d), 88.6 (d), 61.5 (d), 56.2 (q), 51.7 (t), 51.2 (t), 48.9 (s), 35.8 (t), 33.0 (q), 29.6 (t).

分析值: ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$)

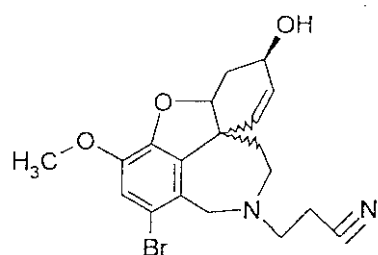
计算值: C 50.83 H 4.98 N 6.59

实测值: C 50.73 H 5.02 N 6.63

实施例 143:

SPH-1210 CB 4

3-((6R)-1-溴-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-t 四氢-4aH-[1]苯并咪唑并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂萘-11(12H)-基)丙腈



将丙烯腈 (0.05 毫升, 0.85 毫摩尔) 和氯化钙 (200 毫克, 1.80 毫摩尔) 加入降雪花胺 (200 毫克, 0.57 毫摩尔) 于 50% EtOH (20 ml) 的溶液中, 将该反应在回流下加热 3 小时。浓缩反应物, 将残渣收集到 2N HCl (50 毫升) 中并用 EtOAc (3 x 25 毫升, 丢弃有机相) 洗涤。用浓缩 NH_3 将含水溶液调节至 $\text{pH} > 8.5$ 并用二氯甲烷 (3 x 25 ml) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (200 ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发浓缩, 获得无色泡沫状产物, 220 mg (95.7%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.90 (s, 1H), 6.04 (dd, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 2H), 4.60 (b, 1H), 4.38 (d, $J = 16.0$, 1H), 4.12 (b, 1H), 4.08 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 145.6 (s), 144.5 (s), 134.1 (s), 128.4 (d), 127.1 (s), 126.1 (d), 118.6 (s), 115.8 (d), 114.3 (d), 88.7 (d), 61.7 (d), 56.1 (q), 54.9 (t), 52.0 (t), 48.9 (s), 47.2 (t), 33.3 (t), 29.7 (t), 16.8 (t)。

分析值: ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$)

计算值: C 56.31 H 5.22 N 6.91

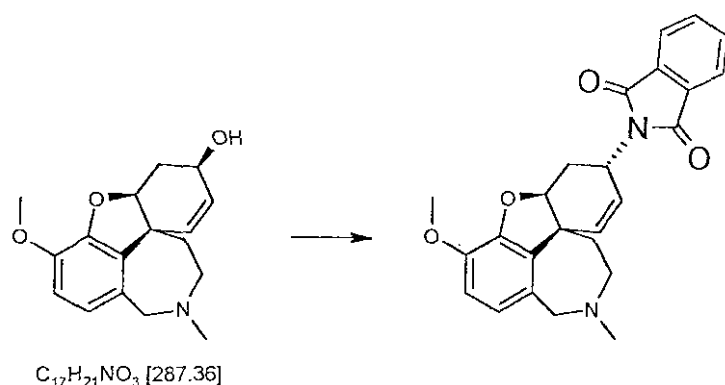
实测值: C 56.53 H 5.44 N 6.64

实施例 144

SPH-1227

[4aS-(4aV, 6V, 8aR*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-胺

步骤 1

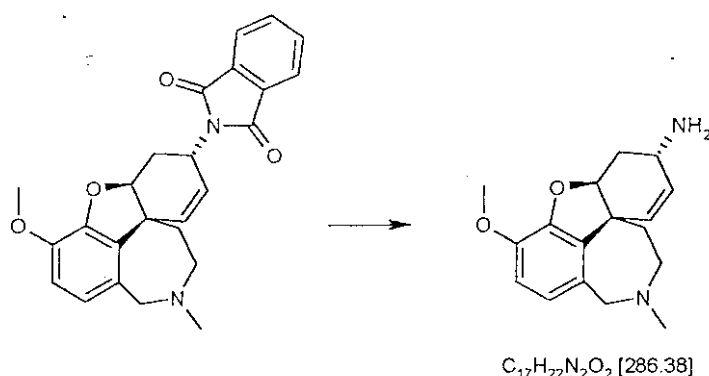


在室温下, 将 300 毫克 (1.05 mmol) 雪花胺、208 mg (1.20 mmol) 氮杂二羧酸二乙酯、314 mg (1.20 mmol) 三苯膦和 1.20 mmol 苯邻二甲酰亚胺于 30 ml 无水四氢呋喃的溶液搅拌 24 小时。然后, 旋转抛出四氢呋喃, 将残渣收集到 30 ml 2N 盐酸中, 用乙酸乙酯洗涤 3 次, 每次用量 30ml, 并用浓缩的氨水调节至呈碱性。然后用乙酸乙酯萃取该溶液 3 次, 每次用量 30 毫升, 将合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤一次, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。通过 FLC (15 克 硅胶, 流动相: $CHCl_3 : MeOH = 97:3$) 纯化粗产物。

83% 无色晶体, 熔点: 60-63°C

TLC: $CHCl_3 : MeOH = 9:1$

步骤 2



将 146 mg (1.44 mmol) 三乙胺和 162 mg (1.58 mmol) 3-(二甲基氨基)丙胺滴加到冷却至 -5°C 的 0.72 mmol 原料于 5 ml 无水甲醇的溶液中。然后, 将反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后旋转除去甲醇、三乙胺和 3-(二甲基氨基)丙胺。通过 FLC (15 g of 硅胶, 流动相: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$, 具有 0.5% 浓缩的含水氨) 纯化获得的粗产物, 由此获得熔点是 $119-121^{\circ}\text{C}$ 的无色晶体, 产物的旋转值是 α_D^{20} $[\text{c} = 0.1, \text{CHCl}_3] = -264^{\circ}$ 。

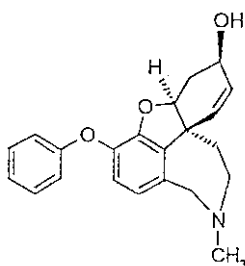
TLC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.56–1.89, m, 2H; 2.78, m, 1H; 3.02, m, 1H; 3.24, m, 1H; 3.48, m, 1H; 2.32, s, 1H; 3.83, s, 1H; 3.63, d, 1H; 4.07, d, 1H; 4.62, b, 1H; 4.98, b, 1H; 5.74, d, 1H; 6.11, d, 1H; 6.54, d, 1H; 6.64, d, 1H.

实施例 145:

SPH-1273 CB 99

(4aS, 6R, 8aS)-11-甲基-3-苯氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-h 六氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇



将 0.44 g (3.6 mmol) 苯硼酸、2.5 ml (9 mmol) 三乙胺、0.67 g (3.6 mmol) 乙酸铜(II)和 1 g 分子筛(4 Å, 压碎的)加入 1.0 g (3.6 mmol) 0-脱甲基雪花胺于 50 ml 二氯甲烷的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 44 小时。过滤出固体。将滤液用饱和的碳酸氢钠溶液萃取二次, 每次用量 30 毫升。将含水相用二氯甲烷再萃取三次, 每次用量 30 毫升。经硫酸钠干燥合并的有机相, 并蒸除溶剂。借助于柱色谱法(CHCl_3 : MeOH = 95:5)纯化粗产物(0.55 g, 43.7%理论值)。

产率: 0.3 g (23.8% 理论值)

TLC: CHCl_3 : CH_3OH = 9:1

CB 99:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.29 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.73 (dd, $J_1 = 31.6$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 2H), 6.03 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.51 (b, 1H), 4.17 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 13.8$, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 157.3 (s), 148.1 (s), 139.6 (s), 134.2 (s), 129.6 (2*d), 128.1 (d), 126.2 (d), 122.8 (d), 122.7 (d), 120.2 (d), 116.8 (d), 88.7 (d), 61.7 (d), 59.9 (t), 53.2 (t), 48.1 (s), 41.2 (q), 32.8 (t), 29.7 (t).

分析值: ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot 0.2 \text{CHCl}_3$)

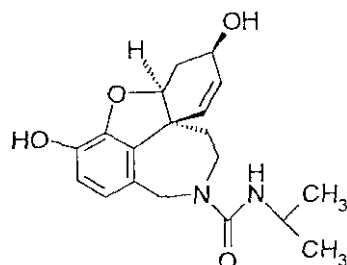
计算值: C 71.43 H 6.26 N 3.75

实测值: C 71.43 H 6.61 N 3.84

实施例 146:

SPH-1288 HM 122.DD 13

(6R)-3,6-二羟基-N¹¹-异丙基-5,6,9,10-t 四氢-4aH-[1]苯并呋喃并
[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-羧酰胺



在-5°C 下,在氩气下,将 0.42 ml (4.3 mmol)三溴化硼 于 4 ml 无水二氯甲烷中的溶液缓慢地滴加到 1.6 mmol 原料于 17 ml 无水二氯甲烷中的溶液中。在-5 至 0°C 下搅拌 3 小时之后,将反应混合物倾倒入 20 ml 水中,并用碳酸氢钠饱和。用正丁醇萃取含水相 4 次,每次用量 15 毫升,然后蒸除溶剂。借助于柱色谱法(LM: CHCl₃ : CH₃OH = 97:3)纯化粗产物,并在 50°C/50 毫巴下干燥。

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.57 (dd, J₁ = 18.7 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 2H), 5.94 (dd, J₁ = 21.4 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 2H), 4.90 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 6.0 Hz, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.33 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.06 (dd, J₂ = 21.3 Hz, J₂ = 6.5 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 156.7 (s), 146.5 (s), 141.0 (s), 131.5 (s), 130.1 (s), 128.1 (d), 127.1 (d), 120.1 (d), 115.5 (d), 88.2 (d), 51.6 (t), 48.0 (s), 45.9 (t), 42.8 (d), 42.0 (d), 36.8 (t), 34.2 (t), 23.5 (q), 23.1 (q).

分析值: (C₁₉H₂₄N₂O₄*0.8 CHCl₃) (JOS 1622).

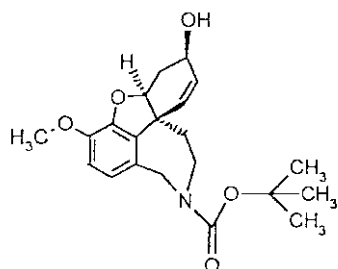
计算值: C 54.0 H 5.68 N 6.37

实测值: C 54.08 H 5.61 N 6.33

实施例 147:

SPH-1302 HM 203

(4aa, 6 β , 8aR*)-4a, 5, 9, 10-四氢-6-羟基-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并
[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-羧酸-1, 1-二甲基乙酯 (8d)



在冰冷却下, 将 9.00 g (41.30 mmol) 焦碳酸-二叔丁基酯于 150 ml 无水四氢呋喃的溶液滴加到 12.0 g 比例是 94:6 的降雪花胺和雪花胺的混合物 (相当于 41.3 mmol 降雪花胺) 和 7.10 g (70.2 mmol) 三乙胺于 400 ml 无水四氢呋喃的溶液中。10 分钟之后, 撤掉冰冷却, 并在室温下搅拌 16 小时。然后, 蒸发有机相, 将残余物收集到乙酸乙酯中, 并用 1N 含水盐酸洗涤 3 次, 每次用量 150 毫升, 用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤 3 次, 每次用量 200 毫升, 以及用饱和的氯化钠溶液洗涤 2 次, 每次用量 200 毫升。经硫酸钠干燥溶剂, 蒸发浓缩, 借助于 MPLC (流动相: 氯仿 : 甲醇 99:1 至 90:10) 纯化粗产物。获得 11.2 g 白色泡沫状 HM 203 (73%理论值)。

TLC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9:1

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.35-1.45 (m, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.69 (b, 1H), 3.30 (b, 1H), 3.85 (OCH₃, s, 3H), 4.08-4.17 (m, 3H), 4.60 (b, 1H), 5.97-6.06 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H)

分析值: (C₂₁H₂₇NO₅, 0.4 MeOH)

计算值: C 66.54 H 7.46 N 3.63

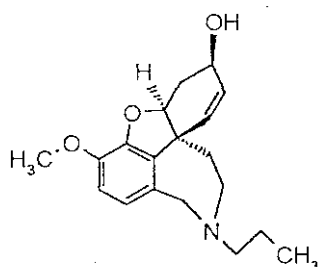
实测值: C 66.59 H 7.59 N 3.47

实施例 149:

SPH-1339 HM 264-1

(4aS, 6R, 8aS)-11-丙基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯

并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇



方法 1:

将 250 mg (0.92 mmol) (-)-降雪花胺和 160 mg (2.76 mmol) 丙醛于 20 ml 无水乙腈的溶液逐份与 145 mg (2.3 mmol) 氰基氢硼化钠混合, 并在室温下搅拌 12 小时。然后, 再次逐份加入 145 mg (2.3 mmol) 氰基氢硼化钠, 并将反应混合物再搅拌 6 小时。蒸发溶剂之后, 按照规程 A1 进行加工。另外, 借助于 MPLC (流动相: 氯仿 : 甲醇 /NH₃ = 95:5) 进行纯化。获得 200 mg (70% 理论值) HM 264。

TLC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9:1

方法 2:

将 200 mg (0.73 mmol) (-) 降雪花胺和 120 mg (1.46 mmol) 乙酸钠于 12 ml 水、4 ml 无水乙醇和 0.62 ml 冰醋酸的溶液冷却至 0°C, 与 211 mg (3.65 mmol) 丙醛混合, 并搅拌 5 分钟。然后, 以 10 毫克为一份逐份地加入 138 mg (3.65 mmol) 氢硼化钠。20 分钟之后, 另加入 211 mg (3.65 mmol) 丙醛和 138 mg (3.65 mmol) 氢硼化钠, 并搅拌 30 分钟。然后, 按照规程 A1 处理反应混合物。获得 210 mg (91% 理论值) HM 264。

TLC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9:1

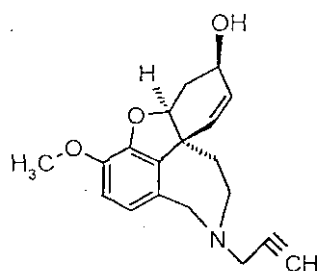
¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ 0.88 (t, J = 7.2, 3H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.45 (六重峰, J = 7.8, J = 4.6, J = 5.0 Hz, 2H), 2.68 (ddd, J = 15.7, J = 1.8, J = 1.8, 1H), 3.18 (ddd, J = 14.9, J = 3.1, J = 3.1 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 14.4, J = 2.2,

$J = 1.9$, 1H), 3.80 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 15.3$, 1H), 4.12 (b, 1H), 4.60 (b, 1H), 5.96-6.13 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.68 (d, $J = 8.2$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50.32 MHz): δ 11.8 (q), 20.5 (t), 29.9 (t), 32.9 (t), 48.4 (s), 51.4 (t), 53.5 (t), 55.8 (q), 57.7 (t), 62.0 (d), 88.6 (d), 111.1 (d), 121.9 (d), 127.0 (d), 127.4 (d), 129.6 (s), 133.1 (s), 143.9 (s), 145.7 (s)

实施例 150:

SPH-1340 HM 265-1

N-脱甲基-N-炔丙基-雪花胺



将 0.50 g (1.83 mmol) (-)脱甲基雪花胺、0.51 g (3.66 mmol) 碳酸钾和 0.55 g (3.66 mmol) 碘化钠于 25 ml 二甲基甲酰胺的溶液与 2.20 mmol 反应剂混合, 并在 70-80°C 加热 6 小时。然后, 蒸发溶剂。将残余物收集到 50-100 ml 2N 含水盐酸中, 并用乙酸乙酯洗涤 2 次, 每次用量 40-70 ml。然后, 用浓缩的氨水将其调节至呈碱性, 并用二氯甲烷萃取 3 次, 每次用量 40-70 ml。将合并的有机相用饱和的氯化钠溶液洗涤 2 次, 每次用量 40-70 ml, 经硫酸钠干燥, 并蒸发溶剂。

借助于 MPLC (流动相: 氯仿 : 甲醇 1/ NH_3 = 95:5) 进一步纯化。

产率: 0.26 g (46% 理论值) 无水油状物。

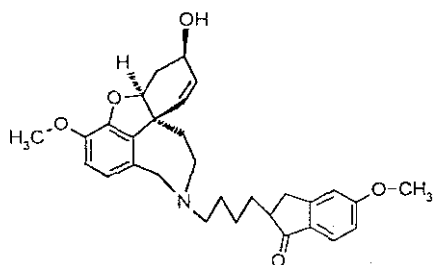
TLC: CHCl_3 : MeOH/ NH_3 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.13 MHz): δ 1.53 (ddd, $J = 13.8$, $J = 3.7$, $J = 2.1$, 1H), 1.89-2.09 (m, 4H), 2.27 (t, $J = 2.3$, 2H), 2.65 (ddd, $J = 15.8$, $J = 1.6$, $J = 1.6$, 1H), 3.15-3.43 (m, 2H), 3.79

(d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.13 (b, 1H), 4.58 (b, 1H), 5.91–6.09 (m, 2H), 6.63 (b, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50.32 MHz): δ 29.9 (t), 34.5 (t), 44.2 (t), 48.0 (s), 51.5 (t), 55.8 (q), 58.2 (t), 61.9 (d), 72.8 (s), 79.4 (d), 88.6 (d), 111.3 (d), 122.0 (d), 126.8 (d), 127.6 (d), 128.7 (s), 132.9 (s), 144.1 (s), 145.8 (s)

实施例 151:

SPH-1357 MF 8



制备方法类似于实施例 6/步骤 3, 但是其中使用 2-(4-溴丁基)-5-甲氧基 2, 3-二氢-1-茚酮, 无色泡沫。

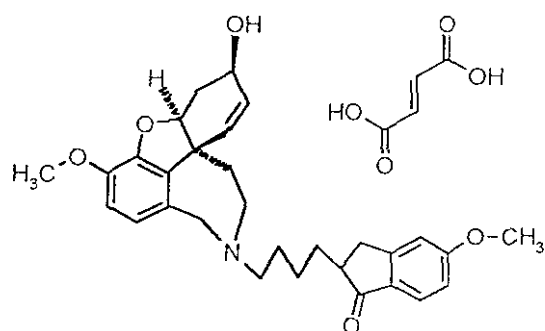
^1H -NMR (ppm, CDCl_3): δ 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.62 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 2H), 6.04 (m, 2H), 4.60 (b, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 6.24$ Hz, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 15.1$, 5H), 2.52 (b, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.64–1.48 (m, 4H);

^{13}C -NMR (ppm, CDCl_3): 207.0 (s), 165.3 (s), 162.5 (s), 156.6 (s), 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.5 (s), 127.6 (d), 126.9 (d), 122.0 (d), 115.2 (d), 111.2 (d), 109.6 (d), 88.7 (d), 62.0 (t), 57.6 (t), 55.9 (q), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.4 (d), 47.6 (d), 32.8 (t), 31.5 (t), 29.9 (t), 29.6 (t), 27.4 (t), 25.1 (t).

实施例 155:

SPH-1377 BK-34-2

2-[4-[(4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-11-基]丁基]-5-甲氧基 2, 3-二氢-1-茚酮, 富马酸盐



由实施例 151 类似于实施例 7 制备/富马酸盐的制备。

熔点: 107-110°C

$C_{30}H_{35}NO_5$ 5/ $4C_4H_4O_4$ 1 H_2O

计算值: C, 64.07 H, 6.44 N, 2.11

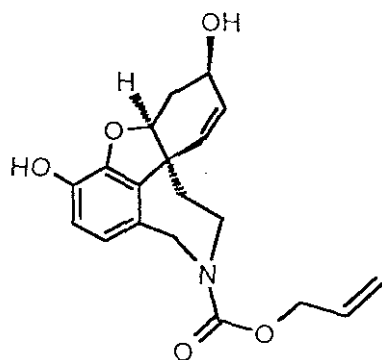
实测值: C, 64.26 H, 6.41 N, 2.23

^1H NMR (ppm, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (b, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.69 (m, 5H), 2.30 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.38 (m, 3H); ^{13}C -NMR (ppm, $CDCl_3$): 206.3 (s), 166.9 (s), 165.3 (s), 157.2 (s), 146.3 (s), 144.6 (s), 133.1 (d), 129.7 (s), 129.4 (s), 126.4 (d), 125.1 (d), 122.5 (d), 115.8 (d), 112.7 (d), 110.3 (d), 86.8 (d), 65.3 (t), 60.0 (t), 56.1 (q), 55.8 (q), 51.1 (t), 47.5 (d), 46.9 (d), 32.5 (t), 32.5 (t), 31.9 (t), 31.2 (t), 30.8 (t), 24.9 (t), 24.2 (t).

实施例 157:

SPH-1515

(4aS, 6R, 8aS)-3, 6-二羟基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并
[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-11(12H)-基) 羧酸烯丙酯 (ML-7)



在惰性气氛下, 借助于注射器喷射 2.11 ml (1.538 g, 19.3 mmol) 三乙胺和 0.81 ml (0.693 g, 6.384 mmol) 三甲基甲硅烷基氯通过隔膜进入 0.788 g (0.552 g, 2.13 mmol) 降血素 (HPLC 纯度 70%) 和 10 ml 无水二氯甲烷的悬浮液中, 并且在室温下搅拌该悬浮液 3 小时。同时沉淀出絮状沉淀物。然后, 加入 0.34 ml (0.385 g, 3.192 mmol) 氯甲酸烯丙酯, 同时在冰浴中冷却 (放热的)。在搅拌下, 通过融化冰浴在 2 小时内将反应混合物加热至室温。通过加入 13 ml 2N 盐酸中止该反应, 并分离相。使用 2N 盐酸洗涤有机相 4 次, 每次用量 10 ml, 然后用食盐溶液洗涤 1 次, 合并的含水相用 20 毫升的二氯甲烷再萃取 1 次。合并的有机相经硫酸钠干燥并过滤。在旋转式汽化器中蒸除溶剂之后, 借助于 MPLC (50 g 硅胶, $\nu = 285$ nm, 氯仿/甲醇 = 95/5) 纯化粗产物 (HPLC 纯度 87.5%)。在高真空下蒸发浓缩和干燥之后, 获得黄色、高粘稠油状物, 其是在蒸发浓缩时由二氯甲烷中结晶出的。

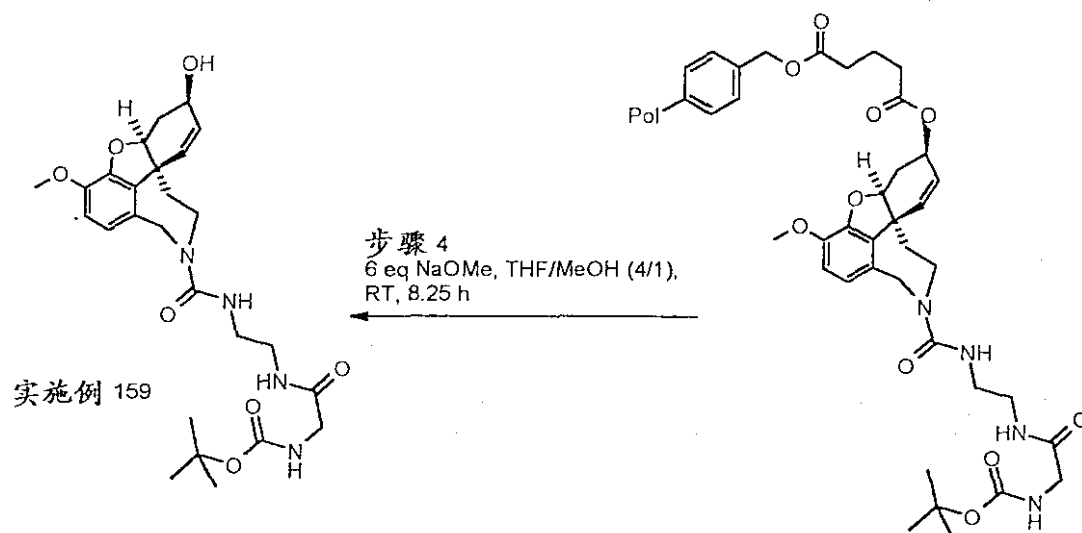
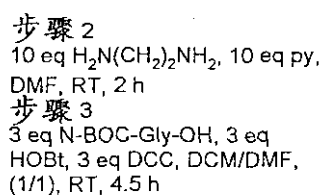
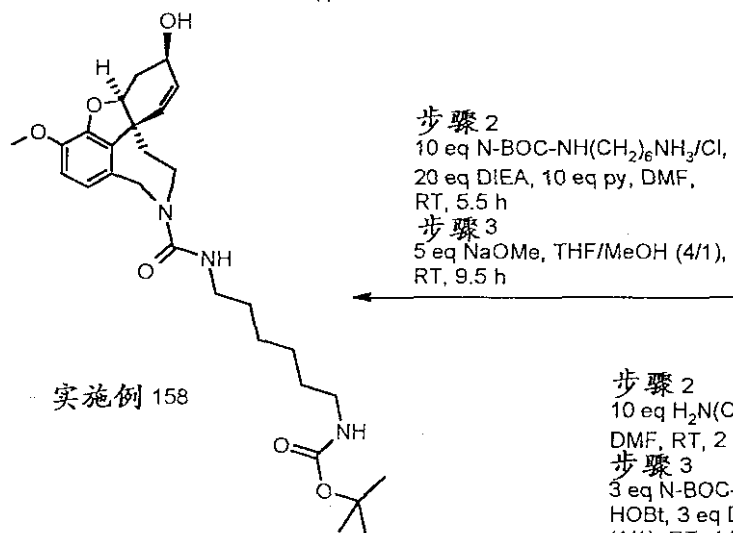
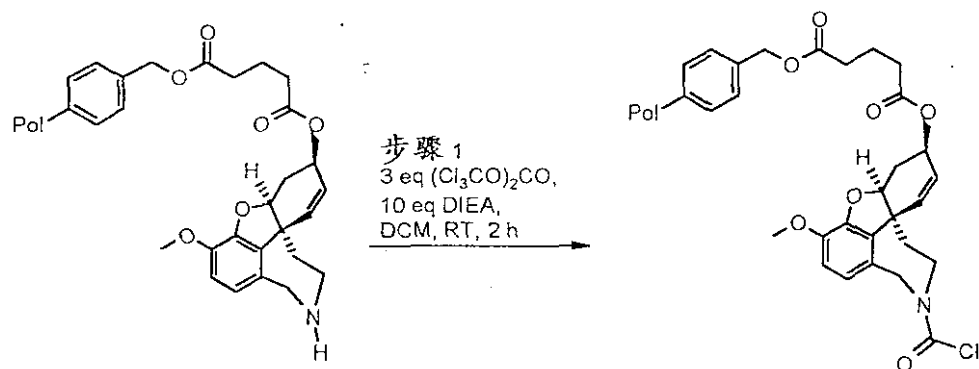
产率: Y 0.443 g (1.29 mmol, 61%) 无水晶体状固体, ($M_r = 343.4$), TLC: $R_f = 0.55$ (氯仿/甲醇 = 9/1)。

熔点: 197-198°C (二氯甲烷)。

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.66 (bs, 0.3H),

6.52-6.76 (m, 2H), 5.95 (bs, 2H), 5.72-5.90 (m, 1H), 5.06-5.36 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.5H), and 4.79 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.5H), 4.51 (bs, 3H), 4.00-4.41 (m, 3H), 3.22-3.53 (m, 1H), 3.13 (bs, 0.3H), 2.58 (bd, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.63-2.10 (m, 3H), ^{13}C -NMR: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS), δ 155.4 和 155.2 (s), 145.4 (s), 140.6 (s), 132.7 和 132.6 (d), 131.9 和 131.7 (s), 128.3 (s), 127.1 (d), 127.0 (d), 121.6 和 121.1 (d), 117.4 和 116.8 (t), 115.8 和 115.7 (d), 87.7 (d), 66.1 和 65.9 (t), 61.8 (d), 51.9 和 51.5 (t), 48.4 (s), 45.9 和 45.4 (t), 37.0 和 36.0 (t), 29.5 (t).

实施例 158 和 159 的流程图

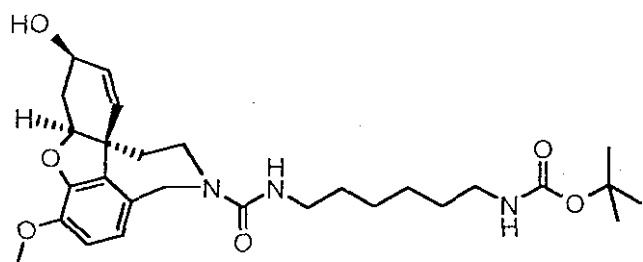


实施例 158

SPH-1522

(4aS, 6R, 8aS)-N¹¹-(N-叔丁氧基羰基-6-氨基己基)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并-[3a, 3, 2-ef]-[2]苯并氮杂

葎-11 (12H) 甲酰胺 (CK-52-6)



将 0.600 g (0.426 mmol) N-叔丁氧基羰基降雪花胺-6-基氧基-1,5-二氧戊基氧基甲基-Merrifield 树脂在两侧密封的 10-ml-聚乙烯熔块中在足够的二氯甲烷中浸泡 30 分钟,并类似于固定 N-叔丁氧基羰基降雪花胺 (实施例 147) 的去保护规则进行解屏蔽,并洗涤 (每次 6 毫升溶剂)。然后,类似于上述规则,该树脂与 730 μ l (0.551 g, 4.260 mmol) 乙基二异丙胺和 0.379 g (1.278 mmol) 三光气在 6 毫升无水二氯甲烷中反应。在洗涤树脂和在真空中干燥过夜之后,获得 0.653 g N-氯羰基降雪花胺-6-基氧基-1,5-二氧戊基氧基甲基-Merrifield 树脂。

将该树脂 (0.103 g, 0.065 mmol) 浸泡和过滤之后,悬浮在由 0.164 g (0.650 mmol) N-叔丁氧基羰基-1,6-二氨基己烷氢氯化物、222 μ l (0.168 g, 1.300 mmol) 乙基二异丙胺、0.053 μ l (0.051 g, 0.650 mmol) 吡啶和 2.0 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液中 (为了溶解所述的氢氯化物,之前应该加热该溶液)。然后,在室温下,摇动该悬浮液 5.5 小时。将该树脂用二甲基甲酰胺洗涤 3 次 (2 分钟,1 毫升),并用二氯甲烷洗涤 6 次 (2 分钟,1 毫升)。在真空中干燥之后,将该树脂在 2 毫升四氢呋喃中摇动 30 分钟,过滤之后,与由 0.059 g (0.018 g, 0.325 mmol), 30% of 甲醇钠-甲醇溶液和 1.5 ml 四氢呋喃/甲醇 (4/1) 组成的溶液混合。在室温下摇动 9.5 小时之后,过滤出所述溶液,并将该树脂用二氯甲烷/甲醇 (1/1) 萃取 3 次,每次用量 1.5 毫升,用二氯甲烷萃取 3 次,每次用量 1.5 毫升。将合并的滤液用甲醇盐酸中和,用 10 ml 二氯甲烷稀释,用 15 毫升 2N 盐酸洗涤一次,并用饱和的氯化钠溶液洗涤 2 次,每次用量 15 毫升,经硫酸钠干燥,

过滤，在减压下在旋转式汽化器中蒸发浓缩。借助于柱色谱法(5 g 硅胶，氯仿/甲醇 = 50/1)分离粗产物(0.051 g)。

在蒸发浓缩之后，获得无色油状物。

产率: 0.030 g (0.058 mmol, 89%), 无色油状物 ($M_v = 515.7$)

TLC: $R_f = 0.47$ (氯仿/甲醇 = 9/1)

^1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.90–6.07 (m, 2H), 4.23–4.70 (m, 5H), 4.13 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 13.5$ Hz, 1.0 H), 2.96–3.20 (m, 4H), 2.67 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1H); 1.65–2.10 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.06–1.40 (m, 8H)

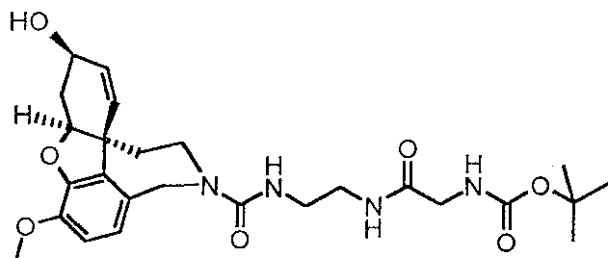
^{13}C NMR: (50.32 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 157.2, 156.0, 147.0, 144.7, 132.5, 129.2, 128.1, 126.5, 120.2, 111.2, 88.4, 61.9, 55.9, 51.7, 48.5, 45.7, 42.1, 40.5, 39.3, 36.6, 30.0, 29.7, 28.4, 26.1, 23.5

HPLC: $t_{Ref} = 17.8$ 分钟, 98.7% (Merck Purospher 柱, 4.0 毫米 x 125 毫米, RP-18e, 5.0 微米, 1 毫升/分钟, 285 纳米, 乙腈/20 毫摩尔 Cl_3CCO_2H 于 H_2O 中 (20/80, 5 分钟; 20/80 60/40, 12 分钟; 60/40, 5 分钟; v/v)

实施例 159

N-叔丁氧基羰基甘氨酸-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂萘-11(12H)-基]-3-氮杂-4-氧代丁基]酰胺 (CK-58-2)



将 0.199 g (0.102 mmol) 降雪花胺-6-基氧基-1,5-二氧戊基氧基甲基-Merrifield 树脂在两侧密封的 5-ml-聚乙烯熔块中在 2 毫升二氯甲烷中浸泡 30 分钟, 在过滤之后, 将其悬浮在 120 μ l (0.091 g,

0.700 mmol) 乙基二异丙胺于 1.5 毫升二氯乙烷的溶液中。然后, 将该悬浮液与冷却至 0°C 的由 0.062 g (0.210 mmol) 三光气和 0.5 ml 二氯甲烷组成的溶液混合, 并在室温下摇动 2 小时。将该树脂用二氯甲烷洗涤 3 次 (2 分钟, 2 ml) 和用二甲基甲酰胺洗涤 3 次 (2 分钟, 2 ml)。随后加入由 47 μ l (0.042 g, 0.700 mmol) 乙二胺和 2.0 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液, 并将该悬浮液在室温下摇动。在 3 小时之后, 过滤出所述溶液, 并将该树脂用二甲基甲酰胺洗涤 6 次 (2 分钟, 2 毫升) (没有采用 Kaiser Test。珠粒呈棕红色)。将树脂与由 0.037 g (0.210 mmol) N-BOC-甘氨酸、0.028 g (0.210 mmol) 1-羟基苯并三唑和 1 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液混合, 并将获得的悬浮液摇动 5 分钟。然后, 加入 0.043 g (0.210 mmol) 溶解在 1 毫升二氯甲烷中的二环己基碳二亚胺。将该悬浮液在室温下摇动 3 小时, 过滤树脂, 并用二甲基甲酰胺洗涤 3 次 (2 ml, 2 分钟), 用二氯甲烷洗涤 6 次 (2 ml, 2 分钟)。在真空中干燥之后, 获得 0.239 g 树脂, 该树脂在四氢呋喃中摇动 30 分钟, 并在过滤之后, 与由 0.076 g (0.023 g, 0.63 mmol) 30% 甲醇钠-甲醇溶液和 2.0 ml 四氢呋喃/甲醇 (4/1) 组成的溶液混合。在摇动 8.25 小时之后, 过滤出所述溶液, 将树脂用二氯甲烷/甲醇 (1/1) 萃取 3 次, 每次用量 2 毫升, 用二氯甲烷萃取 3 次, 每次用量 2 毫升。将合并的滤液用甲醇盐酸中和, 用 10 毫升二氯甲烷稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 每次用量 15 毫升, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下, 在旋转式汽化器中蒸发浓缩。借助于柱色谱法 (5 g 硅胶, 氯仿 / 甲醇 = 25/1 15/1) 分离粗产物。在蒸发浓缩之后, 获得无色油状物。

产率: 0.030 g (0.025 g, 0.048 mmol, 47%), 无色油状物 (M_w = 516.6)

TLC: R_f = 0.38 (氯仿/甲醇 = 9/1)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.90 (bs, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60–6.71 (m, 1H), 5.88–6.08 (m, 2H), 5.39 (bs, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.50–4.70 (m,

2H), 4.04-4.34 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.11-3.49 (m, 5H), 2.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.65-2.09 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 15.2$ 分钟, 82.3% (Merck Purospher 柱, 4.0 毫米 x 125 毫米, RP-18e, 5.0 微米, 1 毫升/分钟, 285 纳米, MeOH/H₂O (5/95 5 分钟, 5/95 100/0 15 分钟 (凸的), 100/0 10 分钟, v/v)

LC/MS: $t_{\text{Ref}} = 30.6$ 分钟, (Phenomenex Luna 柱, 3.0 毫米 x 50 毫米, RP-18, 3.0 微米, 0.8 毫升/分钟, 甲醇/H₂O (10/90 2 分钟, 10/90 100/0 15 分钟, 100/0 5 分钟, vv)

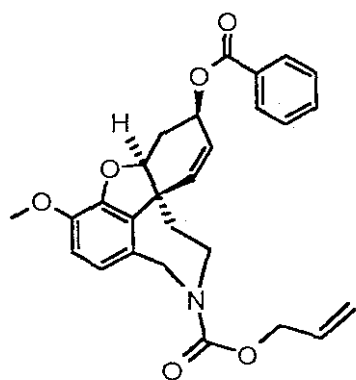
APCI-PI-MS

517 (17), 499 (5), 461 (55), 443 (39), 417 (100), 399 (18), 274 (43), 256 (16)

实施例 160

SPH-1524

(4aS, 6R, 8aS)-6-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并 [3a, 3, 2-ef] [2] 苯并氮杂草-11(12H)-基) 羧酸烯丙酯 (CK-65-1)



将 0.075 g (0.210 mmol) N-烯丙氧基羰基降雪花胺、0.475 g (2.098 mmol) 苯甲酸酐和 0.013 g (0.105 mmol) 二甲基氨基吡啶加入 2 ml 二氯甲烷中, 然后与 0.185 ml (0.136 g, 1.049 mmol) 乙

基二异丙胺混合。在室温下放置 13 小时之后，将该溶液与 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液混合，并用乙酸乙酯萃取 3 次，每次用量 5 毫升。将合并的有机萃取物用 10 毫升饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用 10 ml 2N 盐酸洗涤 2 次，用 10 毫升饱和氯化钠溶液洗涤 2 次，经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下在旋转式汽化器中蒸发浓缩。将残余物在石油醚中蒸煮 2 次，每次用量 10 毫升，然后茺析出所述溶液。通过柱色谱法(10 g 硅胶，流动相 = 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)纯化残余物 (0.100 g)。

产率: 0.066 g (0.080 mmol, 68%), 无色泡沫 ($M_r = 461.5$)

TLC: $R_f = 0.52$ (乙酸乙酯/石油醚 = 2/1)

熔点: 45–49°C (乙酸乙酯/石油醚 = 2/1)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 2946 (m), 1708 (s), 1509 (m), 1483 (m), 1276 (s), 1108 (m), 1056 (m), 714 (m)

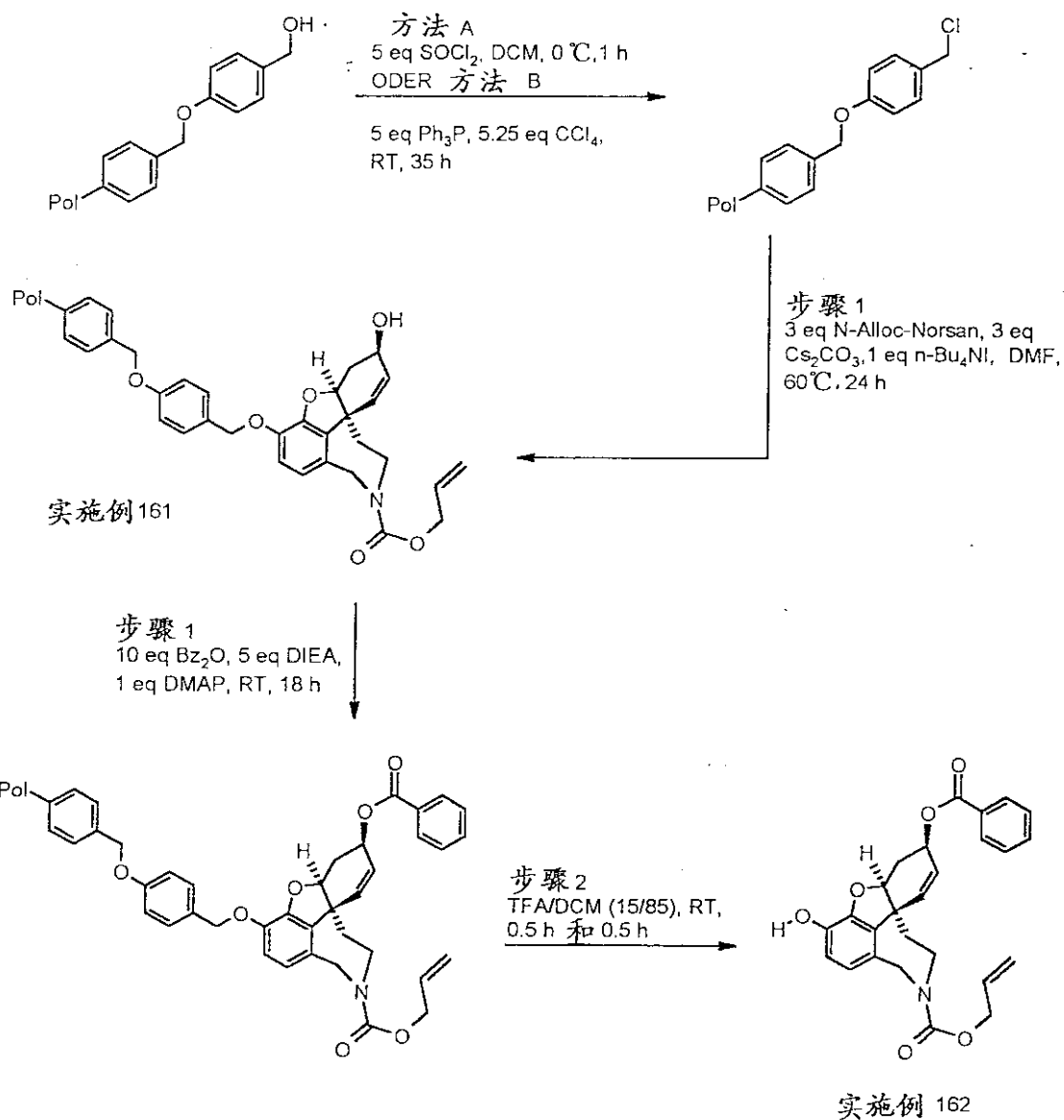
$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 8.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.29–7.61 (m, 3H), 6.59–6.84 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 10.3$ Hz, 5H), 6.07 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.76–5.99 (m, 1H), 5.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.09–5.35 (m, 2H), 4.87 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 22.0$ Hz, 1H), 4.05–4.70 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.29–3.60 (m, 1H), 2.81 (bd, $J = 16.1$ Hz, 1H), 1.74–2.25 (m, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 166.2 (s), 155.3 和 155.1 (s), 147.4 和 147.3 (s), 144.3 (s), 132.99 和 132.85 (d), 131.7 (d), 131.4 和 131.0 (s), 130.4 (s), 129.9 (d), 128.4 (d), 127.1 (d), 120.7 和 120.2 (d), 117.4 和 116.8 (t), 111.4 和 111.3 (d), 86 (d), 66.1 和 66.0 (t), 63.4 (d), 56.0 (q), 63.8 (d), 51.9 和 51.4 (t), 48.3 (s), 45.8 和 45.4 (t), 37.9 和 37.0 (t), 27.8 (t)

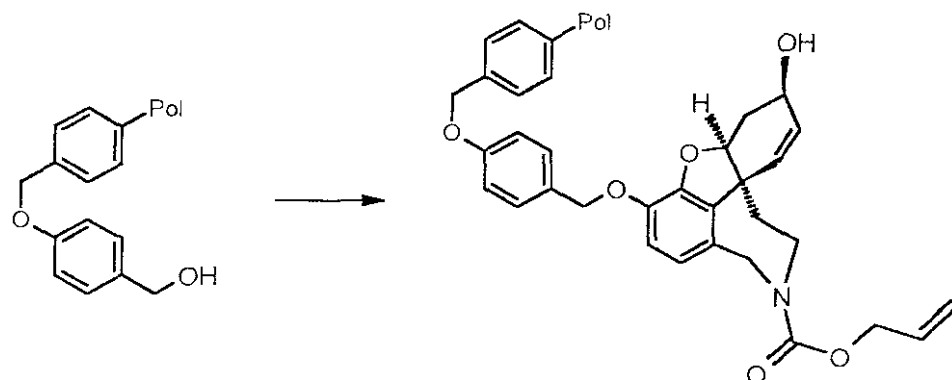
实施例 161 和 162 的流程图



实施例 161

SPH-1525

(4aS, 6R, 8aS)-3, 6-二羟基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并 [3a, 3, 2-ef]-[2] 苯并氮杂草 -11(12H)-基) 羧酸烯丙酯在对-羟基甲基苯氧基-聚苯乙烯树脂 (Wang 树脂) 上的固定



方法 A (CK-63-2)

在氩气气氛下, 将 0.257 g (0.244 mmol) Wang 树脂¹ 在 3 毫升无水二氯甲烷中搅拌 15 分钟。然后, 在 0℃ 下, 在 5 分钟内, 滴加 86 μ l (0.141 g, 1.19 mmol) 亚硫酸氯。将该悬浮液在 0℃ 下搅拌 1 小时。然后, 将树脂转移到两侧可以密封的聚乙烯熔块中, 并用二氯甲烷洗涤 5 次 (2 分钟, 2.5 ml), 用甲醇洗涤 2 次 (2 分钟, 2.5 ml), 用二氯甲烷洗涤 1 次 (2 分钟, 2.5 ml) 和 用二乙醚洗涤 1 次 (2 分钟, 2.5 ml)。然后在真空下经五氧化二磷干燥该树脂。

步骤 1

将 0.2334 g 这样制备的氯-Wang 树脂、0.232 g (0.713 mmol) 碳酸铯、0.088 g (0.238 mmol) 四-正丁基碘化铵和 0.245 g (0.713 mmol) N-烯丙氧羰基 (alloc)-降血素在搅拌下 悬浮在 3 ml 无水二甲基甲酰胺中。然后将该悬浮液在 60℃ 下搅拌 24 小时。在 5 小时之后, 加入 1 ml 二甲基甲酰胺以悬浮析出的沉淀物。然后, 将树脂转移到两侧可密封的具有二甲基甲酰胺/水溶液 (2/1) 的聚乙烯熔块

¹ 聚烷氧基苯基醇树脂 D-1250, Bachem Feinchemikalien AG

中，用二甲基甲酰胺/水溶液洗涤 2 次 (2/1, 2 分钟, 2.5 ml)，用二甲基甲酰胺/水溶液洗涤 2 次 (1/2, 分钟, 2.5 ml)，用甲醇/水溶液洗涤 2 次 (1/1, 2 分钟, 2.5 ml)，用甲醇洗涤 2 次 (2 分钟, 2.5 ml) 和 用二氯甲烷洗涤 6 次 (2 分钟, 2.5 ml)。

方法 B (CK-63-1)

在 0℃ 下，将 0.121 ml (0.192 g, 1.247 mmol) 四氯化碳加入 2.0 ml 无水二氯甲烷中。在搅拌 (KPG-搅拌机) 下，在 0℃ 下，在 15 分钟内滴加 0.311 g (1.188 mmol) 溶解在 1.0 毫升无水二氯甲烷中的三苯膦。在 0℃ 下搅拌 10 分钟，然后在室温下再搅拌 10 小时，直至经薄层色谱法不再检测出三苯膦。随后，加入 0.2506 g (0.238 mmol) Wang 树脂¹ 和 1.5 ml 二氯甲烷，并将悬浮液在室温下搅拌 35 小时 (300 s^{-1})。类似于方法 A 处理氯化 Wang 树脂。干燥之后，获得 0.2403 g 氯-Wang 树脂，类似于上述步骤 1，其与相同量的碳酸铯、四-正丁基碘化铵和 N-alloc-降血素。

实施例 162

SPH-1526

浓度的测定，(4aS, 6R, 8aS)-6-(苯甲酰氧基)-3-羟基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)羧酸烯丙酯

1.1.1 步骤 1 (CK-63-2)

为了测定浓度和为了检测经苯酚官能团将 N-alloc-降血素 键合到通过方法 A 和步骤 1 获得的树脂上，将该树脂连续地与由 0.537 g (2.375 mmol) 苯甲酸酐和 2 ml 二氯甲烷组成的溶液以及由 0.015 g (0.119 mmol) 二甲基氨基吡啶、0.203 ml (0.154 g, 1.188 mmol) 乙基二异丙胺 和 0.5 ml 二氯甲烷组成的溶液混合。然后，将该悬浮液在室温下摇晃。18 小时之后，过滤出树脂，用二氯甲烷洗涤 6 次 (2 分钟, 2.5 毫升) 和 用 2.5 ml 二乙醚洗涤 1 次 (2 分钟)，在真空

中经五氧化二磷干燥。经在无水二氯甲烷中悬浮 15 分钟，然后完全过滤，获得 0.3085 g 取代的树脂。

步骤 2

为了裂解，将该树脂与 2.5 ml 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液 (15/85) 混合，在室温下摇晃 30 分钟，过滤，再与 2.5 ml 三氟乙酸 / 二氯甲烷溶液 (15/85) 摇动，过滤，最后用二氯甲烷萃取 4 次，每次用量 2.5 ml。将合并的滤液或萃取物收集到 10 ml 蒸馏水中，并用碳酸氢钠调节至 pH 6。分离相，用 10 毫升二氯甲烷萃取含水相 3 次。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤 2 次，每次用量 10 毫升，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。借助于柱色谱法 (10 g 硅胶，乙酸乙酯 / 石油醚 = 2/1) 纯化粗产物 (0.078 g)。蒸发浓缩之后，在真空下干燥，获得 0.078 g 无水泡沫，根据 HPLC 分析其纯度是 95%。可以通过在 -22°C (来自冰箱的深度冷冻) 下从二乙醚中再结晶来纯化所述的无水泡沫。产率: 0.059 g (0.056, 0.0125 mmol, 计算的浓度是 0.41 mmol/g, 61% 理论上的最大浓度²)，无水泡沫 ($M_r = 447.5$)

TLC: $R_f = 0.29$ (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/1)

熔点: 158-159°C (二乙醚)

¹H-NMR: (200.13 MHz, d_6 -DMSO)

δ 7.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.38-7.71 (m, 3H), 6.39-6.63 (m, 3H), 5.73-6.17 (m, 2H), 5.47 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.04-5.33 (m, 2H), 4.00-4.72 (m, 6H), 2.60-2.89 (m, 1H), 2.55 (bd, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.25 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1H), 1.70-1.93 (m, 2H)

¹³C-NMR: (50.32 MHz, d_6 -DMSO)

δ 165.4 (s), 154.6 和 154.4 (s), 146.3 (s), 141.3 (s), 133.5 (d), 133.3 (d), 133.2 (d), 131.8 (d), 131.5 (s), 130.2 (s), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.0 (s), 122.2 (d), 120.4 和 120.0 (d), 117.0

² $0.67 \text{ mmol/g} = 0.95 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} \cdot 0.95 \text{ mol/g} \cdot (447.5 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol}) / 1000$

和 116.1 (t), 115.0 (d), 84.7 (d), 65.2 和 65.0 (t), 63.8 (d), 51.0 和 50.5 (t), 48.0 (s), 45.1 和 44.7 (t), 37.3 和 36.4 (t), 27.4 (t)

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 21.41$ 分钟, 95.1% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (15/85 5 分钟, 15/85 60/40 12 分钟, 60/40 5 分钟 v/v) (CK-63-1)

类似于步骤 1, 通过方法 B 和步骤 1 获得的树脂与苯甲酸酐反应, 在真空下干燥之后, 获得 0.3004 g 取代的树脂。类似于步骤 2 进行产物的裂解和水处理。在蒸发浓缩和在真空下干燥之后, 获得 0.070 g 经柱色谱法 (10 g 硅胶, 乙酸乙酯/石油醚 = 2/1) 纯化的粗产物。在蒸发浓缩和在高真空下干燥之后, 获得 0.051 g 无水泡沫, 根据 HPLC 分析, 其纯度是 93%。

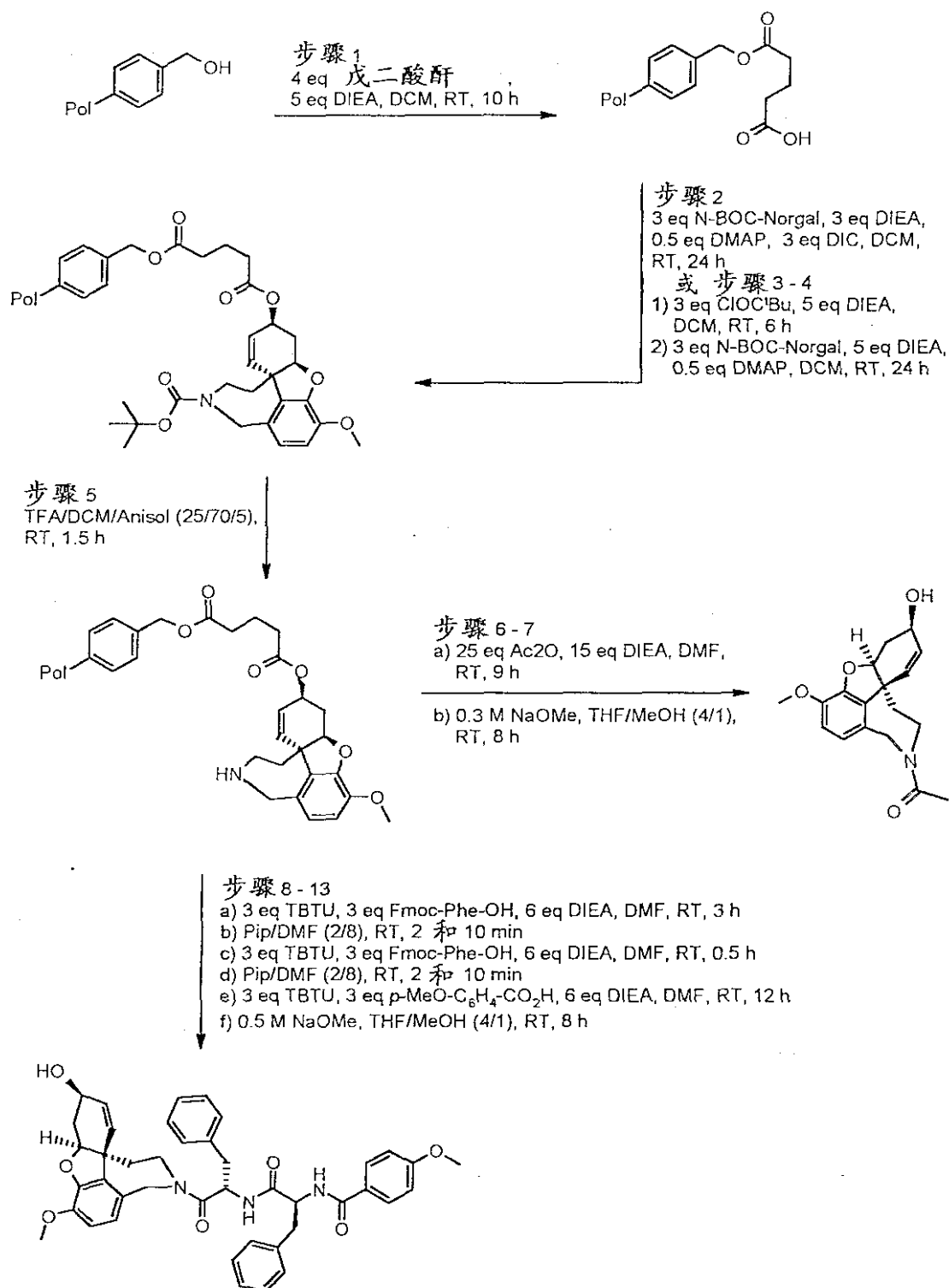
产率: 0.051 g (0.047 g, 0.0106 mmol, 因此计算的浓度是 0.35 mmol/g, 52% 理论上的最大浓度³), 无色泡沫 ($M_r = 447.5$)

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 21.42$ 分钟, 92.7% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/分钟, 乙腈 /20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (15/85 5 分钟, 15/85 60/40 12 分钟, 60/40 5 分钟, v/v)

³ $0.67 \text{ mmol/g} = 0.95 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} \cdot 0.95 \text{ mol/g} \cdot (447.5 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol})/1000)$

实施例 163: 固体相的合成/手工

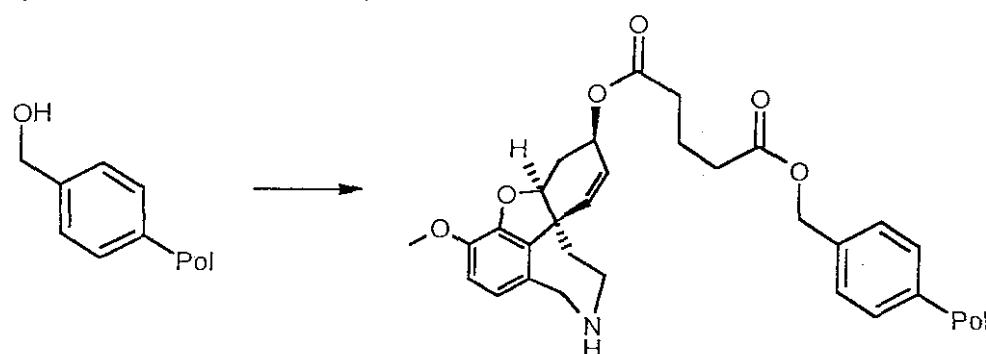
实施例 163 的流程图



实施例 163/步骤 1-7

(4aR, 6S, 8aR)-3-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃

并 [3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂草-6-醇在羟基甲基-聚苯乙烯树脂 (Merrifield 树脂) 上的固定



方法 A (CK-41-1) 步骤 1-2 和 5-7

将 5.000 g (5.2 mmol) 羟基甲基-Merrifield 树脂⁴ 在配备有隐藏在底部的熔块和 KPG 搅拌器的三颈玻璃反应器中在 60 毫升二氯甲烷中搅拌 1 小时 (300 s^{-1})。在过滤之后, 将悬浮液与 2.373 g (20.8 mmol) 戊二酸酐、4.45 ml (3.362 g, 26.0 mmol) 乙基二异丙胺于 30 ml 无水二氯甲烷的溶液混合。将该悬浮液在室温下搅拌 10 小时, 过滤, 用 50 毫升二氯甲烷洗涤 1 次, 用 50 毫升甲醇洗涤 1 次, 用二氯甲烷洗涤 3 次, 每次用量 50 毫升。然后在真空中干燥树脂。

在搅拌下, 将 4.385 g 因此制备的 4-羧基-1-氧代丁-1-基氧基甲基-Merrifield 树脂在 50 毫升无水二氯甲烷中悬浮 30 分钟, 并过滤。然后, 加入 4.569 g (12.23 mmol) N-叔丁氧基羰基降雪花胺和 0.249 g (2.04 mmol) 二甲基氨基吡啶 (这二者均溶解在 15 毫升二氯甲烷中) 以及 2.10 ml (1.582 g, 12.23 mmol) 溶解在 5 毫升二氯甲烷中的乙基二异丙胺。在搅拌下, 在室温下, 在 5 分钟内, 滴加由 1.89 ml (1.544 g, 12.23 mmol) 二异丙基碳二亚胺和 5 ml 二氯甲烷组成的溶液。在 24 小时之后, 过滤出树脂, 用 40 ml 甲醇洗涤, 并过滤, 然后, 将该树脂用二氯甲烷洗涤 6 次 (5 分钟), 每次用量 40 毫升, 并在真空下干燥。

将该树脂与 42 ml 无水二氯甲烷和 3 ml 茴香醚混合, 并搅拌 30 分钟 (150 s^{-1})。然后, 在搅拌 (300 s^{-1}) 下, 在 15 分钟内加入 15 三

⁴ 羟甲基树脂, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

氟乙酸。然后，将该悬浮液搅拌 60 分钟 (150 s^{-1})，过滤并用二氯甲烷洗涤 ($2 \times 40\text{ ml}$, 5 分钟)，用二氯甲烷 / 二甲基甲酰胺 / 三乙胺 (5/4/1) 洗涤 ($3 \times 40\text{ ml}$, 5 分钟)，最后用二氯甲烷 洗涤 ($5 \times 40\text{ ml}$, 5 分钟)。在真空中干燥后，获得 4.353 g 树脂。

为了测定浓度，将 0.2384 g 于 3 毫升二甲基甲酰胺中的树脂悬浮在二侧可密封的聚乙烯熔块中。过滤之后，在室温下，将该树脂在由 177 μl (0.191 g, 1.875 mmol) 乙酸酐、180 μl (0.136 g, 1.050 mmol) 乙基二异丙胺 和 2 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液中摇晃 9 小时。在洗涤(二甲基甲酰胺 ($3 \times 2.5\text{ ml}$, 2 分钟) 和 四氢呋喃 / 甲醇 (4/1) ($5 \times 2.5\text{ ml}$, 2 分钟)之后，通过氯醌试验该树脂未显示出反应性。将该聚合物悬浮在 0.3 M 甲醇钠于四氢呋喃 / 甲醇(4/1) 的溶液。将该树脂在室温下摇晃 8 小时，过滤，并用甲醇/二氯甲烷 (1/1, $3 \times 2.5\text{ ml}$) 和二氯甲烷 ($3 \times 2.5\text{ ml}$) 萃取。将合并的滤液用甲醇盐酸中和。用约 10 ml 二氯甲烷稀释，用饱和的碳酸氢钠溶液、1N 盐酸和饱和的氯化钠溶液洗涤，用量均为 25 毫升，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。借助于柱色谱法(10 g of 硅胶，二乙醚/乙醇 = 100/15) 纯化。在蒸发浓缩和在真空中干燥之后，获得 0.028 g 黄色泡沫，根据 HPLC 分析，其包含 10% 其它污染物。

产率: 0.025 g (0.080 mmol, 因此，经计算浓度是 0.34 mmol/g, 45% 理论上的最大浓度⁵⁾，黄色泡沫 ($M_r = 315.4$)

TLC: $R_f = 0.29$ (二乙醚/乙醇 = 100/15)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3551 (v), 3305 (bm), 2926 (m), 2864 (v), 1650 (m), 1615 (s), 1443 (m), 1257 (m), 1070 (m)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.54–6.89 (m, 2H), 5.75–6.09 (m, 2H), 5.14–5.33 (m, 0.3H), 4.32–4.74 (m, 3.3H), 4.12 (bs, 1H), 3.86–4.00 (m, 0.3H), 3.81 和 3.79 (s, 3H), 3.56–3.76 (m, 0.8H), 3.23 (bt, $J = 12.6\text{ Hz}$,

⁵⁾ $0.75\text{ mmol/g} = 1.04\text{ mmol/g} / (1\text{ g} + 1\text{ g} \cdot 1.04\text{ mol/g} \cdot (387.4\text{ g/mol} = 18\text{ g/mol}) / 1000)$

0.8H), 2.67 (bd, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.38 (bs, 0.7H), 2.06 (m, 3H), 1.62–2.00 (m, 3H),

HPLC: $t_{\text{ref}} = 13.9$ 分钟, 89.8% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (05/95 5 分钟, 05/95→60/40 10 分钟, 10/40 10 分钟, v/v, pH 10)

方法 B (CK-43-2), 步骤 1 和 3-7

类似于方法 A 下描述的方法, 使 3.500 g (3.64 mmol) 羟基甲基-Merrifield 树脂⁶ 与 1.661 g (14.6 mmol) 戊二酸酐、3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) 乙基二异丙胺和 0.044 g (0.364 mmol) 二甲基氨基吡啶在 20 ml 无水二氯甲烷中反应。在洗涤之后, 在室温下, 将该树脂连续与由 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) 乙基二异丙胺和 10 ml 无水二氯甲烷组成的溶液和由 1.34 ml (1.317 g, 10.92 mmol) 新戊酰氯和组成的溶液在室温下搅拌 9 小时。在洗涤 (二氯甲烷 (4 x 30 ml, 5 分钟), 四氢呋喃 (30 ml, 5 分钟) 和二氯甲烷 (2 x 30 ml, 5 分钟) 之后, 将该树脂连续与 4.061 g (10.87 mmol) N-叔丁氧基羰基降雪花胺和 0.222 g (1.82 mmol) 二甲基氨基吡啶 (这二者均溶解在 15 毫升二氯甲烷中) 以及和 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) 溶解在 15 毫升二氯甲烷中的乙基二异丙胺混合。在室温下 24 小时之后, 过滤出溶液, 并将该树脂与 40 ml 由甲醇和二氯甲烷组成的干燥溶液混合, 并在室温下搅拌 10 分钟。过滤之后, 在用二氯甲烷洗涤 6 次和在真空下干燥之后, 类似于方法 A, 树脂用 40 毫升三氟乙酸/二氯甲烷/茴香醚 (25/70/5) 洗涤并干燥。获得 4.145 g 黄色树脂。类似于该方法, 使 0.2214 g 树脂反应并纯化以测定浓度。获得 0.024 g 黄色泡沫, 根据 HPLC 分析, 其纯度是 90%。

产率: 0.022 g (0.069 mmol. 这相当于浓度是 0.31 mmol/g, 41% 理论上的最大浓度)。

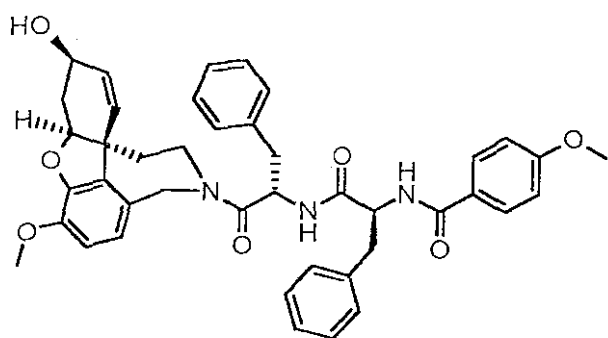
⁶ 羟甲基树脂, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 14.4$ 分钟, 89.0% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (05/95 5 分钟, 05/95 60/40 10 分钟, 60/40 10 分钟, v/v, pH 10)

实施例 163/步骤 8-13

SPH-1528

1,2 N-P- 甲氧基苯甲酰基 - 苯丙氨酰基 - 苯基丙氨酸 - ((4AS, 6R, 8AS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4AH-[1] 苯并呋喃并[3A, 3, 2-EF][2] 苯并氮杂草-11(12H)-基)-酰胺 (CK-47-1)



在两侧可密封的 5-ml-聚乙烯熔块中, 将 0.245 g (0.076 mmol) N-叔丁氧基羰基降雪花胺 -6-基氧基-1,5-二氧代苯氧基甲基-Merrifield 树脂在 3 毫升二甲基甲酰胺中浸泡 15 分钟, 浸泡 2 次, 在过滤之后, 将其悬浮在 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-苯基丙氨酸和 0.062 g (0.169 mmol) 四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓 (uronium) (各自于 1 毫升二甲基甲酰胺中), 并在室温下摇动 5 分钟。然后, 加入 58 μl (0.044 g, 0.338 mmol) 于 0.5 ml 二甲基甲酰胺中的乙基二异丙胺。在室温下摇动该悬浮液 3 小时。将该树脂用二氯甲烷洗涤 6 次 (1 分钟, 2.5 ml), 并在室温下悬浮在 20% 的哌啶于二甲基甲酰胺的溶液中, 一次 2 分钟, 一次 10 分钟。在用二甲基甲酰胺洗涤 6 次 (1 分钟, 2.5 ml) 之后, 类似于第一肽偶合步骤, 该树脂与 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-苯基丙氨酸和 0.062 g (0.169 mmol) 四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲

鎓(各自于 1 毫升二甲基甲酰胺中)以及 58 μ l (0.044 g, 0.338 mmol) 于 0.5 毫升二甲基甲酰胺中的乙基二异丙胺反应, 用二甲基甲酰胺洗涤, 在 20% 哌啶-二甲基甲酰胺溶液中摇动, 并再次用二甲基甲酰胺洗涤 6 次 (1 分钟, 2.5 ml)。然后, 连续加入 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-Phe-OH 于 1 ml 二甲基甲酰胺的溶液、0.062 g (0.169 mmol) 四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓于 1 ml 二甲基甲酰胺的溶液和 58 μ l (0.044 g, 0.338 mmol) 乙基二异丙胺于 0.5 ml 二甲基甲酰胺的溶液, 并将该悬浮液在室温下晃动 30 分钟。Kaiser 试验表明已完全反应。然后, 类似于上述步骤洗涤, 悬浮在哌啶-二甲基甲酰胺溶液中, 并再次用二甲基甲酰胺洗涤。因为由于绿-兰污点在 30 分钟之后 Kaiser 试验不是明显的, 所以再重新连续加入 0.026 g (0.169 mmol) 对-甲氧基苯甲酸于 1 ml 二甲基甲酰胺的溶液、0.062 g (0.169 mmol) 于 1 毫升二甲基甲酰胺中的四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓和 58 μ l (0.044 g, 0.338 mmol) 于 0.5 毫升二甲基甲酰胺中的乙基二异丙胺, 将该树脂摇动过夜。过滤树脂, 用二甲基甲酰胺洗涤 3 次, 用二氯甲烷洗涤 5 次, 并用甲醇洗涤, 然后在真空中干燥。将该树脂 (0.251 g) 在 THF 中悬浮 30 分钟, 过滤并悬浮在由 0.250 g (1.39 mmol) 30% 甲醇钠-甲醇溶液和 2.5 ml 四氢呋喃/甲醇 (4/1) 中。在 8 小时之后, 过滤出溶液, 并将该树脂用二氯甲烷/甲醇萃取 6 次, 每次用量 3 毫升。将合并的滤液用 106 μ l (0.158 g, 1.39 mmol) 三氟乙酸中和, 浓缩并用准备的薄层色谱法 (硅胶, 氯仿/甲醇 = 100/5) 分离。用氯仿/甲醇 (9/1) 萃取含产物的硅胶馏份, 并将合并的萃取物反复用过滤器 (孔直径 0.2 微米) 过滤, 蒸发浓缩并在真空中干燥。

产率: 0.041 g (0.029 g, 0.041 mmol, 53%), 玫瑰红色蜡状物 (M_r = 701.8)。该产物包含副产物 (0.006 g, 0.008 mmol, 10%), 根据 LC/MS, 该副产物是主产物的非对映异构体。

TLC: R_f = 0.43 (氯仿/甲醇 = 20/1)

HPLC: t_{Ref} = 2.7 分钟, 70.4% (Phenomenex Luna 柱, 3.0 mm x

50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.5 ml/分钟, 285 nm, 甲醇/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (30/70 v/v)

LC/MS: $t_{\text{Ref}} = 30.6$ 分钟, 73%, (Phenomenex Luna 柱, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.5 ml/分钟, 甲醇/ H_2O (5/95 v/v 2 分钟, 5/95 40/60 v/v 15 分钟, 40/60 v/v 5 分钟)

APCI-PI-MS

702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (13)

APCI-NI-MS

700

$t_{\text{Ref}} = 35.6$ 分钟, 8%, (非对映异构体的副产物)

APCI-PI-MS

702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (13)

APCI-NI-MS

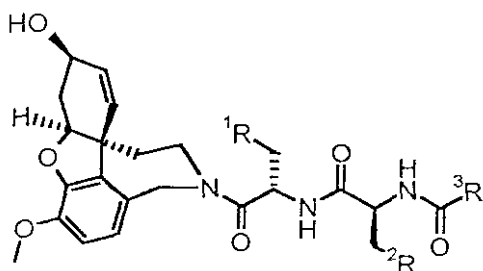
700

1.3

1.4 实施例 163-167: 在机器人上合成

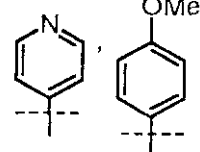
1.5

1.6 N-P-羧基-DIPEPTOYL-((4AS, 6R, 8AS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4AH-[1]苯并呋喃并[3A, 3, 2-EF][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)酰胺 (CK-59-1)



$1R, 2R = \text{OH}, \text{Ph}$

$3R = \text{Me},$



在每种情况下，将 0.300 g (0.102 mmol) 降雪花胺-6-基氧基-1,5-二氧戊基氧基甲基-Merrifield 树脂加入具有合成机器人 (Syro II MultiSynTech) 熔块的聚乙烯反应器中，并和 3 ml 无水二甲基甲酰胺混合。在放置 5 分钟之后，将该悬浮液在 23℃ 下间断地搅拌 25 分钟。随后的所有操作均在该温度下进行。然后，将该树脂用 3 ml 二甲基甲酰胺洗涤 1 次，并连续与下列溶液混合：由 0.119 g (0.306 mmol) Fmoc-苯丙氨酸或 0.117 g (0.306 mmol) N-Fmoc-O-叔丁基丝氨酸和 1.5 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液和由 0.112 g (0.306 mmol) 四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓和 1 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液。然后，将该树脂悬浮液搅拌 5 分钟。之后，加入 105 μ l (0.079 g, 0.612 mmol) 乙基二异丙胺于 0.5 ml 二甲基甲酰胺中的溶液。将该悬浮液搅拌 3 小时，抽吸 2 分钟，并与由 241 μ l (0.260 g, 2.550 mmol) 乙酸酐、437 μ l (0.330 g, 2.550 mmol) 乙基二异丙胺和 3 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液混合。在搅拌 15 分钟和过滤 2 分钟之后，将该树脂用二甲基甲酰胺洗涤 6 次 (3 ml, 2 分钟)，并在 20% 的哌啶于二甲基甲酰胺的溶液中悬浮和搅拌各 6 和 15 分钟。在用二甲基甲酰胺洗涤 6 次 (2 分钟, 3 ml) 之后，类似于第一肽偶合步骤，使该树脂与 Fmoc-苯丙氨酸或 N-Fmoc-O-叔丁基丝氨酸反应，将未反应的胺官能团用乙酸酐掩蔽，并用 20% 哌啶-二甲基甲酰胺溶液裂解 Fmoc-保护基。然后，类似于上述步骤进行洗涤，与由 0.047 g (0.306 mmol) 异烟酸对-甲氧基苯甲酸或 0.038 g (0.306 mmol) 于 2.5 毫升二甲基甲酰胺中组成的溶液混合，并搅拌 5 分钟。然后，在每种情况下，加入 48 μ l (0.039 g, 0.306 mmol) 二异丙基碳二亚胺 241 μ l 和 0.5 ml 1,2-二氯乙烷的溶液。搅拌 3 小时。将该树脂过滤 (2 分钟)，用二甲基甲酰胺洗涤 3 次 (2 分钟, 3 ml)，用二氯甲烷洗涤 6 次 (2 分钟, 3 ml)，在 40℃ 下抽吸干燥 10 分钟，然后在真空中经五氧化二磷干燥。在所有的树脂 (0.250 至 0.377 g) 中 Kaiser 试验呈阴性。

将含 O-叔丁基保护的丝氨酸基团的树脂连续与 1 ml 二氯甲烷、

0.125 ml 苯酚、0.125 ml 茴香醚和 3.75 ml 三氟乙酸混合，并在室温下搅拌 3 小时。然后，过滤出溶液，并将树脂用二氯甲烷洗涤 3 次（2 分钟，3 ml），用二氯甲烷 / 乙基二异丙胺洗涤 3 次（95/5，2 分钟，3 ml），用二氯甲烷洗涤 3 次（2 分钟，3 ml）并用四氢呋喃洗涤 3 次（2 分钟，3 ml），然后在减压下干燥。

将该树脂转移到二侧可密封的 5-ml 聚乙烯熔块中，在 THF 中悬浮 30 分钟，过滤，并悬浮在由 0.092 g (0.028 g, 0.510 mmol) 30% 甲醇钠 - 甲醇溶液和 3 ml 四氢呋喃/甲醇 (4/1) 组成的溶液中。在 6 小时之后，过滤出溶液，并将树脂用 四氢呋喃/甲醇 (4/1) 萃取 5 次，每次用量 3 毫升。经合并的滤液用 Dowex 50W（一满刮勺尖）和 NaHCO_3 （一满刮勺尖）中和。将悬浮液在一些 Cellite 上过滤，并将过滤器 Cellite 用 5 毫升二氯甲烷冲洗 2 次。浓缩滤液，并用准备的薄层色谱法（流动相：氯仿 / 甲醇 = (10/1) 用于 CK-49-1-IPP-3, CK-59-MPP-1, CK-59-IPP-2, CK-59-AcPP-3, 氯仿/甲醇 = (4/1) 用于 CK-59-IPP-4 和 氯仿/甲醇 = (6/1) 用于 CK-59-MPP-5) 纯化。将含产物的硅胶馏份用氯仿 / 甲醇 (9/1) 萃取并过滤。将蒸发浓缩的提取物反复用过滤器（孔直径 0.2 μm ）过滤，进一步蒸发浓缩，并在真空中干燥。

HPLC: Phenomenex Synergi Polar-RP-柱, 4.6 mm x 150 mm, 4.0 μm , 1.0 ml/分钟, 甲醇/20 mm $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (20/80 5 分钟, 20/80 80/20 20 分钟, 80/20 10 分钟, v/v)

LC/MS Phenomenex Luna 柱, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μm , 0.8 ml/分钟, 甲醇/ H_2O (10/90 2 分钟, 10/90 100/0 15 分钟, 100/0 5 分钟, v/v)

结果

	实施例	SPH-号	氨基酸 1 和 2	羧酸基 3	R_f -值
CK-59-MPP-1-1	163	SPH-1528	Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0.60 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$)
CK-59-MPP-1-2			Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0.45 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$)

CK-49-1-IPP-3-1	166	SPH-1528	Ph, Ph	<i>p</i> -NC ₅ H ₄	0.40 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 9/1)
CK-59-AcPP-3-1	164	SPH-1528	Ph, Ph	Me	0.52 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-AcPP-3-2			Ph, Ph	Me	0.43 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-ISS-4-1	165	SPH-1528	OH, OH	<i>p</i> -NC ₅ H ₄	0.22 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-ISS-4-2			OH, OH	<i>p</i> -NC ₅ H ₄	0.17 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-MSS-5-1	167	SPH-1528	OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0.37 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-MSS-5-2			OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0.27 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)

产率

实施 例	代码	HPLC (<i>t</i> _{Ret} , 纯度)	LC/MS	产率和 特征
163	CK-59-MPP-1-1	29.90 分钟 (71 %)	<i>t</i> _{Ret} = 10.90 分钟 APCI, 负 700 (100) APCI, 正 702 (63), 684 (8), 421 (100), 274 (5), 256 (15)	0.021 g (0.015 g, 0.021 mmol, 21 %)
	CK-59-MPP-1-2	29.35 分钟 (24 %)	<i>t</i> _{Ret} = 10.90 分钟 APCI, 负 700 (100), 682 (7), 606 (13) APCI, 正 702 (63), 684 (26), 608 (28), 421 (100), 274 (11), 256 (19)	0.014 g (0.003 g, 0.005 mmol, 5 %); 外消旋化产物
166	CK-49-1-IPP-3- I	24.91 分钟 (59 %)	<i>t</i> _{Ret} = 20.22 分钟 APCI, 负 671 (100) APCI, 正 673 (100), 655 (18), 421 (7), 274 (6), 256 (53)	0.067 g (0.040 g, 0.059 mmol, 58 %)

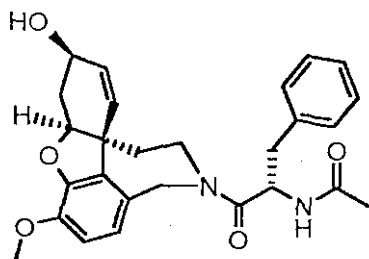
164	CK-59-AcPP-3-1	26.50 分钟 (50 %)	$t_{Ret} = 10.08$ 分钟 APCI, 负 608 (100) APCI, 正 610 (100), 592 (15), 421 (17), 274 (8), 256 (40)	0.058 g (0.029 g, 0.048 mmol, 47 %)
	CK-59-AcPP-3-2	26.09 分钟 (54 %)	$t_{Ret} = 10.01$ 分钟 APCI, 负 608 (100) APCI, 正 610 (100), 592 (24), 421 (20), 274 (18), 256 (69)	0.019 g (0.011 mmol, 0.017 mmol, 17 %); 外消旋化 产物
165	CK-59-ISS-4-1	14.67 分钟 (92 %)	$t_{Ret} = 7.49$ 分钟 APCI, 负 551 (100), 533 (26), 521 (17), 491 (6) APCI, 正 553 (100), 535 (36), 403 (6), 385 (9), 256 (100)	0.009 g (0.008 g, 0.015 mmol, 15 %)
	CK-59-ISS-4-2	15.90 分钟 (48 %)	$t_{Ret} = 7.63$ 分钟 APCI, 负 551 (100), 533 (25), 521 (19), 491 (5) APCI, 正 553 (100), 535 (70), 517 (7), 274 (9), 256 (57)	0.004 g (0.002 g, 0.003 mmol, 3 %); 外消旋化产物
167	CK-59-MSS-5-1	21.12 分钟 (27 %) und 21.57 分钟 (26 %)	$t_{Ret} = 8.35$ 分钟 APCI, 负 580 (100), 562 (17), 550 (15), 520 (6) APCI, 正 582 (49), 564 (43), 546 (67), 361	0.013 g (0.007 g, 0.012 mmol, 12 %); 外消旋化产物

			(100), 256 (55) $t_{Ret} = 8.49$ 分钟 APCI, 负 580 (100), 562 (21), 550 (16), 520 (9) APCI, 正 582 (43), 564 (47), 546 (51), 361 (100), 256 (64)	
	CK-59-MSS-5-2	21.27 分钟 (10 %) 和 21.58 (15 %)	$t_{Ret} = 8.39$ 分钟 APCI, Neg 580 (100) $t_{Ret} = 8.64$ 分钟 APCI, 负 580 (100), 562 (35), 550 (14) APCI, 正 582 (63), 564 (77), 546 (77), 361 (100), 256 (63)	0.008 g (0.002 g, 0.003 mmol, 3 %); 外消旋化产物

实施例 167b

SPH-1543

作为副产物, 获得 N-乙酰基-苯丙氨酸-((4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并-咪唑并-[3a, 3, 2-ef]-[2] 苯并氮杂草-11(12H)-基) 酰胺:



	代码	HPLC (t_{Ret} , 纯度)	LC/MS 和 R_f -值	产率和特征
	CK-59-IP P-2-1	23.49 分钟 (67 %)	$t_{Ret} = 9.37$ 分钟 APCI, 负 461 (100) APCI, 正 463 (100), 445 (8), 274 (17), 256 (31) 0.50 ($CHCl_3/CH_3OH = 10/1$)	0.036 g (0.031 g, 0.077 mmol, 76 %)
	CK-59-IP P-2-2	23.60 分钟 (66 %)	$t_{Ret} = 9.40$ 分钟 APCI, 负 461 (100) APCI, 正 463 (100), 445 (17), 274 (32), 256 (60) 0.36 ($CHCl_3/CH_3OH = 10/1$)	0.012 g (0.008 g, 0.17 mmol, 17 %); 外消旋化产物

实施例 170

SPH-1371

(4aa, 6b, 8aR*)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-3-甲氧基-11-[3-(1-哌啶基)丙基]-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇, 二氢溴化物, 二水合物

通过用 Hbr/EtOH 处理, 由游离碱制备

$[\alpha]_{D20} = -92.5^\circ$ (c 0.24, H_2O)

总规程 - “噻吩衍生物” (实施例 171-172)

将 1.1 当量降雪花胺和 1 当量相应的噻吩卤化物与 3 当量的细粉状的、无水 K_2CO_3 在干燥乙腈 (10%重量溶液的) 中加热回流 24 小时。借助于 DC 测定, 其完全转化。

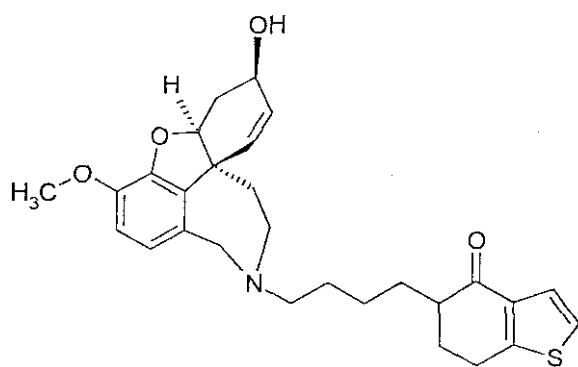
将溶液冷却之后，过滤，并将 K_2CO_3 残渣用干燥乙腈洗涤几次，同时用 DC 进行监测。在蒸发浓缩之后获得的粗产物借助于闪蒸-色谱法纯化。

实施例 171

SPH-1490

6, 7-二氢-5-(4-((4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-4a, 5, 9, 10-四氢-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-11(12H)-基)-丁基)-苯并[b]噻吩-4(5H)-酮

$C_{28}H_{33}NO_4S$ (479.64)



(SPH-1490)

降雪花胺: 500 mg (1.83 mmol)

5-(4-溴丁基)-6, 7-二氢-

苯并[b]噻吩-4(5H)-酮: 479 mg (1.67 mmol)

K_2CO_3 : 693 mg (5.01 mmol)

约 4 ml 乙腈

粗产物: 450 mg

闪蒸-色谱法: 乙酸乙酯: 三乙胺 = 100:2

产率: 440 mg (50%) , 浅黄色粉末

^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.34 (d, $J = 5.26$, 1H), 7.04 (d, $J = 5.26$, 1H), 6.66 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.62 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.09 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.11-1.83 (m, 4H), 1.63-1.09 (m, 6H)

^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

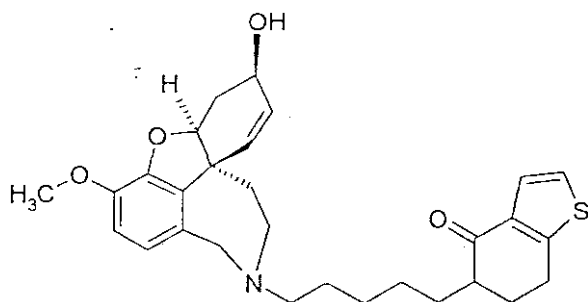
δ 195.2 (s), 154.8 (2^*s), 145.8 (s), 144.4 (s), 136.8 (s), 132.9 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 125.1 (d), 123.2 (d), 122.4 (d), 111.3 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 58.1 (t), 55.9 (q), 51.4 (t), 51.3 (t), 48.2 (s), 46.2 (d), 29.9 (t), 29.5 (t), 28.9 (t), 28.8 (t), 28.5 (t), 24.8 (t), 24.2 (t)

实施例 172

SPH-1491

6,7-二氢-5-(5-((4aS,6R,8aS)-6-羟基-3-甲氧基-4a,5,9,10-四氢-6H-苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)-戊基)-苯并[b]噻吩-4(5H)-酮

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$ (493.67)



SPH-1491

降雪花胺: 200 mg (0.73 mmol)

5-(5-溴戊基)-6,7-二氢-苯并[b]-

噻吩-4(5H)-酮: 201 mg (0.67 mmol)

K₂CO₃: 277 mg (2.00 mmol)

约 4 ml 乙腈

粗产物 430 mg

闪蒸-色谱法: 乙酸乙酯: 三乙胺 = 100:2

产率: 240 mg (66.3%), 浅黄色粉末

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.83 (d, J = 15.2, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.07 (dt, J = 17.2, 5.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 17.2, 9.1, 4.7 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.10-1.8 (m, 4H), 1.61-1.21 (m, 8H)

¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃):

δ 195.7 (s), 155.1 (2*s), 146.2 (s), 144.5 (s), 137.3 (s), 133.5 (s), 128.0 (d), 127.3 (d), 125.5 (d), 123.6 (d), 122.5 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (d), 58.1 (t), 56.3 (q), 51.3

(t), 48.8 (s), 46.7 (d), 33.2 (t), 30.3 (t), 30.0 (t), 29.9 (t), 29.4 (t), 27.8 (t), 27.6 (t), 27.5 (t), 24.6 (t)

总规则 —— “氮杂环烷基衍生物” (实施例 173-176)

将 1 当量的降雪花胺和 3 当量的相应氨基烷基卤化物与 3 当量的细粉状、无水 K_2CO_3 在干燥乙腈 (约 10%重量的溶液) 回流加热 24 小时。借助于 DC 控制完全转化。

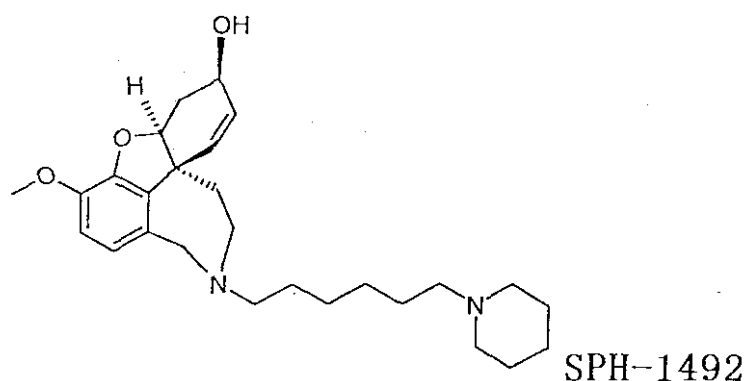
将溶液蒸除之后, 将剩余的残渣溶解在 2N HCl 中。在使用二乙醚进行 2 次萃取之后, 用 10% NaOH 溶液调节至碱性, 并用氯仿萃取至消耗尽。在经 Na_2SO_4 干燥之后, 蒸发浓缩, 并借助于闪蒸-色谱法 ($CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 10 : 1 : 0.5$) 纯化。给定的反应产率是 500 mg (1.83 mmol) 降雪花胺作为初始产物, 并根据闪蒸-色谱法测定。

实施例 173

SPH-1492

(4aS, 6R, 8aS)-3-甲氧基-11-(6-哌啶-1-基-己基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-6-醇

$C_{27}H_{40}N_2O_3$ (440.63)



产率: 161 mg (20%), 黄色油状物

^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 15.6$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 15.6$, 1H), 3.4–3.3 (m, 1H), 3.2–3.15 (m, 1H), 2.69 (ddt, $J = 15.7, 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.55–2.25 (m, 8H), 2.10–2.0 (m, 1H), 2.01 (ddd, $J = 12.9, 5.0, 2.6$ Hz, 1H), 1.65–1.2 (m, 16H)

^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

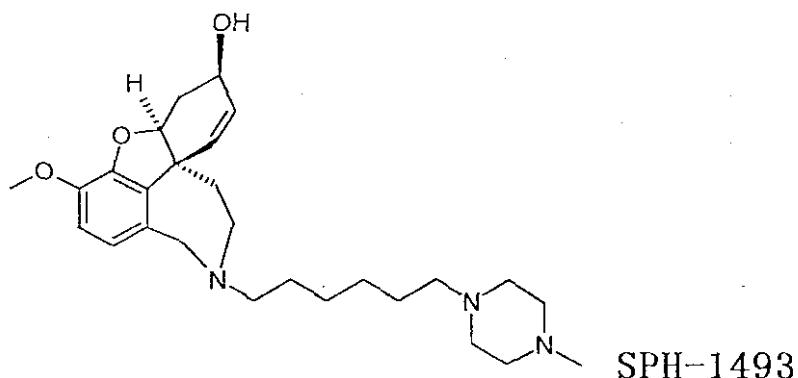
δ 146.2 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (d), 59.9 (t), 58.1 (t), 56.3 (q), 54.9 (4^*t), 51.9 (t), 48.8 (s), 33.3 (t), 30.3 (t), 28.0 (t), 27.9 (t), 27.8 (t), 27.1 (t), 26.2 (t), 24.8 (t)

实施例 174

SPH-1493

(4aS, 6R, 8aS)-3-甲氧基-11-(6-(4-甲基哌嗪)-1-基-己基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6-醇

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ (455.65)



产率: 208 mg (25%), 黄色油状物

^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.66 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.61 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.09 (d, $J = 10.23$, 1H), 6.0 (dd, $J = 9.94$, 4.97, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.20–4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 15.8$, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.23–3.10 (m, 1H), 2.73–2.63 (m, 1H), 2.63–2.30 (m, 12H), 2.29 (s, 3H), 2.10–1.94 (m, 2H), 1.57–1.17 (m, 10H)

^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

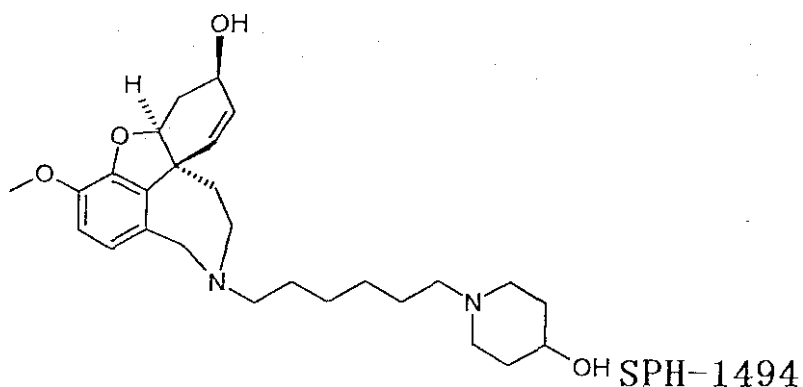
δ 146.2 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (d), 59.1 (t), 58.2 (t), 56.3 (q), 55.5 (2*t), 53.6 (3*t), 51.9 (t), 48.8 (s), 46.5 (q), 33.3 (t), 30.4 (t), 27.98 (t), 27.83 (t), 27.74 (t), 27.23 (t)

实施例 175

SPH-1494

(4aS,6R,8aS)-3-甲氧基-11-(6-[4-羟基哌啶]-1-基-己基)-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂萜-6-醇

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ (456.63)



产率: 200 mg (24%), 黄色油状物

^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.81 (s+m, 4H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.81–2.71 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 15.4$, 1H), 2.52–2.36 (m, 4H), 2.34–2.26 (m, 2H), 2.20–2.08 (m, 2H), 2.06–1.94 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.63–1.53 (m, 2H), 1.52–1.38 (m, 5H), 1.32–1.20 (m, 4H)

^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

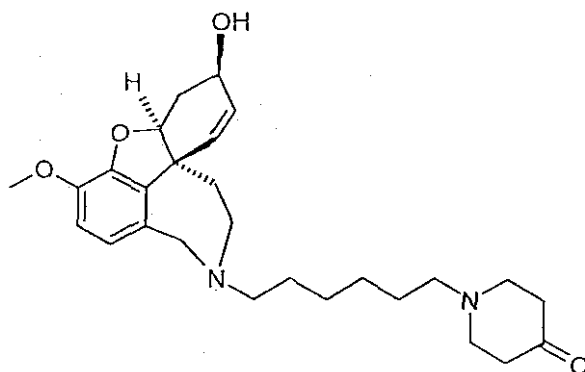
δ 146.2 (s), 144.5 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (2*d), 58.9 (2*t), 58.2 (t), 56.3 (q), 51.9 (2*t), 51.3 (t), 48.8 (s), 34.6 (t), 33.4 (t), 30.4 (t), 28.0 (t), 27.8 (2*t), 27.7 (t), 27.3 (t)

实施例 176

SPH-1521

1-(6-((4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-4a, 5, 9, 10-四氢-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)-己基)-哌啶-4-酮

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ (454.61)



产率: 125 mg (15%), 黄色油状物

^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.65 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.18–4.08 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79–3.76 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.22–3.10 (m, 1H), 2.74–2.68 (m, 4H), 2.67–2.62 (m, 1H), 2.53–2.34 (m, 8H), 2.09–1.93 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 6H), 1.37–1.21 (m, 4H)

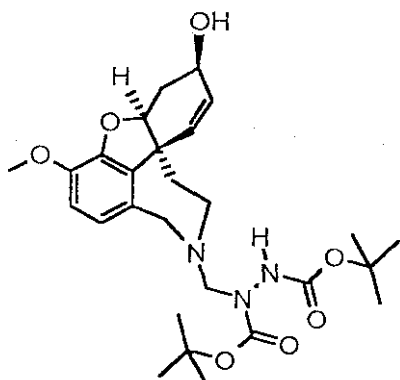
^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 209.7 (s), 146.2 (s), 144.5 (s), 133.5 (s), 129.7 (s), 128.1 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.0 (d), 62.4 (d), 58.1 (2*t), 57.9 (2*t), 56.4 (q), 56.3 (t), 53.4 (t), 52.2 (t), 51.9 (t), 48.8 (s), 41.5 (t), 33.4 (t), 30.4 (t), 27.9 (t), 27.8 (t), 27.7 (t)

实施例 180

SPH-1363

(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂萘-11(12H)-基) 甲基-偶氮羧酸 -二叔丁基酯 (CK-24-2)



在室温下, 制备 0.300 g (0.104 mmol) 雪花胺于 3 ml 二氯甲烷的溶液, 与 0.264 g (1.150 mmol) 偶氮二羧酸二-叔丁基酯混合,

并在室温下搅拌 4 天。在旋转式汽化器中蒸发浓缩之后，借助于闪蒸-色谱法在硅胶 (25 g, 流动相: 二氯甲烷/石油醚 = 2/3 + 4% 三乙胺) 上纯化残余物 (0.258 g)。在高真空度下干燥之后，获得 0.292 g 白色泡沫。

产率: 0.292 g (0.56 mmol, 54%), 无色泡沫, ($M_w = 517.6$)

TLC: $R_f = 0.71$ (二氯甲烷/甲醇 = 9/1 + 2% 浓缩 NH_3 溶液)

熔点: 59–62°C (石油醚/二氯甲烷 = 1/1 + 4% 三乙胺)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3557 (v), 3340 (bm), 2932 (s), 2915 (s), 1726 (s), 1711 (s)

^1H -NMR: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.49–6.66 (m, 2H), 6.39 (s, 0.6 H), 5.84–6.06 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (bs, 1H), 3.99–4.17 (m, 2H), 3.71–3.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.07–3.40 (m, 2H), 2.61 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.40 (bd, $J = 11.8$ Hz, 0.3H), 1.79–2.05 (m, 2H), 1.56–1.72 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)

^{13}C NMR: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 156.7 (s), 155.9 (s), 145.9 (s), 144.0 (s), 132.8 (d), 129.8 (s), 127.6 (d), 126.7 (d), 121.5 (d), 111.1 (d), 88.5 (d), 68.9 (t), 62.4 (t), 61.8 (t), 61.8 (d), 56.6 (t), 55.8 (q), 49.7 (t), 48.1 (s), 35.2 (t), 29.8 (t), 14.32 (q), 14.26 (q)

LC/MS: $t_{\text{Ref}} = 9.56$ 分钟, (Zorbax SB 柱, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μm , 0.5 ml/分钟, 甲醇/ H_2O)

(40/60 100/0 (v/v) 2 分钟)

APCI-PI-MS

518 (100), 500 (25), 462 (9), 285 (13), 274 (11), 256 (26)

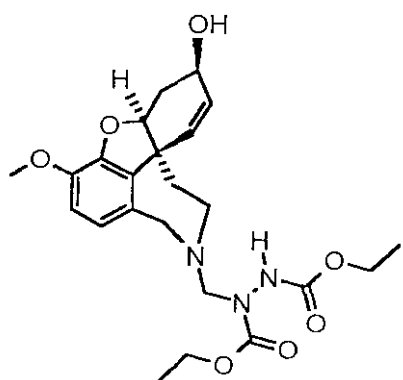
APCI NI-MS

516

实施例 181

SPH-1362

(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-11(12H)-基)甲基-偶氮二羧酸二乙酯 (CK-21-3)



将 89 μ l (0.100 g, 0.57 mmol) 偶氮二羧酸二乙酯加入 0.150 g (0.52 mmol) 雪花胺于 2 毫升二氯甲烷的溶液, 并将该溶液在室温下搅拌 72 小时。在旋转式汽化器中蒸发浓缩之后, 借助于闪蒸-色谱法在硅胶 (25 g, 流动相二氯甲烷/石油醚 = 1/1 + 4% 三乙胺) 上纯化残余物 (0.258 g)。在高真空度下干燥之后, 获得 0.168 g 白色粉末。

产率: 0.168 g (0.36 mmol, 70%), 白色泡沫, (M_r = 461.6)

TLC: R_f = 0.66 (二氯甲烷/甲醇 = 9/1 + 2% 浓缩 NH_3 溶液)

熔点: 40-42°C (石油醚/二氯甲烷 = 1/1 + 4% 三乙胺)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3553 (v), 3305 (m), 2981 (s), 2935 (s), 1742 (s), 1722 (s)

^1H -NMR (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 6.77 (bs, 1H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84-6.06 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.98-4.23 (m, 6H), 3.69-3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.01-3.42 (m, 2H), 2.66 (bd, J = 15.7 Hz, 1H), 2.33 (bs, 0.2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.09-1.35 (m, 6H)

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 155.1 (s), 145.9 (s), 143.9 (s), 132.8 (d), 130.2 (s), 127.5 (d), 126.9 (d), 121.4 (d), 111.1 (d), 81.2 (s), 80.9 (s), 69.5 (t), 61.9 (d), 56.8 (t), 55.8 (q), 49.8 (t), 48.1 (s), 35.6 (t), 29.8 (t), 28.1 (1), 28.0 (q)

LC/MS: $t_{\text{Ref}} = 8.08$ 分钟, (Zorbax SB 柱, 2.1 mm x 30mm, RP-18, 3 μm , 0.5 ml/分钟, 甲醇/ H_2O (40/60 $\rightarrow$ 100/0 (v/v) 2 分钟)

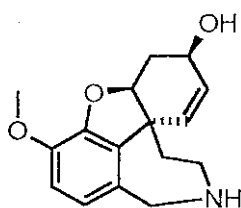
APCI-PI-MS

462 (100), 444 (32), 286 (34), 274 (12), 256 (29)

APCI-NI-MS

460

合成降雪花胺的方法



方法 A

使 20 g (70 mmol) 雪花胺与 14.206 g (0.07 mol) 间-氯过苯甲酸 (85%) 在 350 ml 二氯甲烷中的溶液, 随后加入 9.730 g (35 mmol) $\text{Fe}(\text{II})\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 于 100 ml 甲醇的溶液进行反应。在 20 分钟之后, 使用 200 ml 2N 盐酸中止该反应。蒸除易挥发溶剂, 进行酸碱分离, 并借助于 Hyflo 上下真空滤器过滤 $\text{Fe}(\text{OH})_x$ 沉淀, 之后, 经 Na_2SO_4 干燥滤液, 过滤并蒸发浓缩。获得约 18 克黄色泡沫状粗产物。

处理方法 1 (CK-1-1)

在轻微加热下, 将粗产物 (18.46 g) 收集到约 200 ml 乙酸乙酯/甲醇/三乙胺 (90/10/2)。在冷却期间, $\text{Fe}(\text{OH})_x$ 再次沉淀, 并将其过滤出。借助于具有变化的流动相混合物 (乙酸乙酯/甲醇/三乙胺 = 95/5/2 $\rightarrow$ 90/10/2 $\rightarrow$ 80/20/2) 的 MPLC 色谱法 (硅胶, $h = 25$ cm, $d =$

3.6 cm, $\nu = 300\text{ nm}$) 进行纯化。根据 HPLC 定量分析, 降雪花胺的含量仅 68% (咖啡碱作为内部标准)。

产率: 10.34 g (38 mmol, 54%), 黄色无定型固体 ($M_w = 273.3$)

处理方法 2 (CK-1-11)

将粗产物 (16.48 g) 溶解在 100 ml 甲醇中, 与由 12.86 g (102 mmol) 草酸二水合物和 100 ml 甲醇组成的溶液混合, 并小心加热, 使溶液均化。然后, 使溶液冷却至室温, 之后冷却至约 5°C , 过滤出结晶的产物, 并用甲醇洗涤沉淀物。将合并的蒸发浓缩甲醇溶液再次结晶。

产率: 16.108 g (43 mmol, 62%), 无色结晶固体

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{ H}_2\text{O}$ 的计算值:

C, 58.06 H, 5.95 N, 3.76

测定值: C, 57.91 H, 5.88 N, 3.69

方法 B (CK-1-10)

在室温下, 将 2.000 g (6.96 mmol) 雪花胺和 0.981 g (10.44 mmol) 过氧化氢-脲-加成物在 25 毫升二氯甲烷和 5 毫升甲醇中搅拌 2 天, 然后与 0.030 g 铂/活性炭混合, 并在室温下搅拌 1 小时。当加入催化剂时, 发现产生强烈气体。然后, 加入 0.967 g (3.48 mmol) 于 5 毫升 MeOH 中的 $\text{Fe(II)SO}_4 \cdot 7\text{ H}_2\text{O}$, 并剧烈搅拌该棕色悬浮液。在 20 分钟之后, 用 50 毫升饱和 NaHCO_3 溶液中止该反应。借助于 Hyflo 过滤器过滤反应溶液。分离相, 用二氯甲烷萃取含水相直至消耗尽。将合并的有机提取物用饱和的 NaHCO_3 溶液 (50 ml) 和饱和的 NaCl 溶液 (50 ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发浓缩。将粗产物 (1.925 g) 溶解在 10 毫升甲醇中, 与由 1.332 g (10.6 mmol) 草酸二水合物和 10 毫升甲醇组成的溶液混合, 并仔细地加热使溶液均化。然后, 使该溶液冷却至室温, 然后冷却至约 5°C 。过滤出结晶产物, 用甲醇洗涤沉淀物。将合并的蒸发浓缩甲醇溶液再次结晶出。

产率: 1.010 g (2.7 mmol, 39%), 无色晶体状固体 ($M_w = 371.4$), 根

据 HPLC 分析: 97%。

方法 C:

借助于偶氮二羧酸二乙酯的降雪花胺的脱甲基化 (CK-1-7)

将 178 μl (0.199 g, 1.144 mmol) 偶氮二羧酸二乙酯加入由 0.300 g (1.04 mmol) 雪花胺和 3 ml 二氯甲烷组成的溶液中, 并将该溶液在室温下搅拌 3 天。40℃下, 在旋转式汽化器中蒸发浓缩之后, 将残余物溶解在 5 毫升乙醇和 5 毫升 4N 盐酸中, 并在 80℃下搅拌 1 个半小时。将反应溶液冷却至室温, 并用 5 毫升水稀释该反应。在旋转式汽化器中蒸除乙醇部分, 并将含水相用二乙醚萃取 3 次, 每次用量 10 毫升。通过加入碳酸钠和氢氧化钠将含水相调节至 pH 10-11, 并用二氯甲烷萃取 4 次, 每次用量 20 毫升。将合并的相用 40 毫升饱和的食盐溶液洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。在过滤和蒸发浓缩之后, 借助于 MPLC 在硅胶 (60 g, 流动相: 乙酸乙酯/乙醇/三乙胺 = 19/1/0.4) 上纯化粗产物 (0.268 g)。在高的真空度下干燥之后, 获得 0.136 g 黄色泡沫。

产率: 0.136 g (0.495 mmol, 48%), 泛黄的白色泡沫, ($M_r = 273.3$), HPLC 等同于对比试样

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 3.79$ 分钟, 96.3% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol 三氯乙酸于 H_2O 中 (15/80 v/v))

方法 D:

借助于偶氮二羧酸二叔丁基酯的降雪花胺的脱甲基化 (CK-1-6)

类似于上述方法, 在室温下, 使 0.300 g (1.04 mmol) 雪花胺和 0.264 g (1.144 mmol) 偶氮二羧酸二叔丁基酯在 3 毫升二氯甲烷中反应 3 天, 蒸发浓缩, 并在 80℃下在 5 毫升乙醇和 5 毫升 4N 盐酸中搅拌 30 分钟。将反应溶液冷却至室温, 并用 5 毫升水稀释该溶液。在含水加工之后, 借助于 MPLC 在硅胶 (60 g, 流动相: 乙酸乙酯 / 乙

醇/三乙胺= 19/1/0.4)上纯化残余物 (0.259 g), 高真空度下干燥之后获得 0.132 g 泛黄的白色泡沫。

产率: 0.132 g (0.48 mmol, 46%), 泛黄的白色泡沫, ($M_r = 273.3$), HPLC 与对比试样相同

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 3.74$ 分钟, 100% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol 三氯乙酸于 H_2O 中 (15/80 v/v))

方法 E:

(4aS, 6R, 8aS)-3-甲氧基-12-三氟乙酰基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-6-醇的皂化

方法 A (CK-40-2)

将 3.3 ml 0.25 M 氢氧化钾 (0.045g, 0.81 mmol) 于二噁烷/甲醇/水(10/2/5)中的溶液与 0.100 g (0.27 mmol) N-三氟乙酰基降雪花胺混合, 并在室温下搅拌 1 小时。然后, 用 0.4 毫升 2N 盐酸稀释该溶液, 并在旋转式汽化器中蒸除挥发性组分。将残余物收集到饱和的碳酸钠溶液中, 并用二氯甲烷萃取 5 次。将合并的提取物用饱和的氯化钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下, 在旋转式汽化器中蒸发浓缩。获得 0.070 g 泛黄的白色泡沫, 其纯度是 95% (HPLC, 咖啡碱作为内部标准)。

产率: 0.070 g (0.067, 0.25 mmol, 91%), 泛黄的白色泡沫 ($M_r = 273.3$)

方法 B (CK-40-3)

在室温下, 将由 0.100 (0.27 mmol) N-三氟乙酰基降雪花胺和 0.243 g (1.35 mmol) 30% 甲醇钠-甲醇溶液在 3 ml 四氢呋喃/甲醇(1/1)中的溶液搅拌 3 小时。用 0.7 ml 2N 盐酸中和该溶液, 并蒸发至干燥状态, 将残余物收集到 25 毫升二氯甲烷中, 并用饱和的碳酸

钠溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下在旋转式汽化器中蒸发浓缩。在真空中干燥之后，获得黄色泡沫 (0.067 g)，其纯度是 76% (HPLC，咖啡碱作为内部标准)。

产率: 0.067 g (0.051 g, 0.19 mmol, 69%), 泛黄的白色泡沫 ($M_r = 273.3$)

方法 G:

从外消旋降雪花胺(4)分离(+) 和 (-)异构体

(-) 降雪花胺 (8)的制备

将 7.72 g (20.0 mmol) (+)-0,0-二-对-甲苯酰基酒石酸于 15 毫升甲醇中的溶液滴加入 10.92 g (40.0 mmol) 外消旋降雪花胺(4) 于 40 ml 甲醇的溶液中，然后再用 1 毫升甲醇洗涤。将该溶液与晶种混合，并在 4℃下放置 2 天。然后，使用玻璃棒剧烈地搅拌该溶液，并在 4℃下再放置 2 至 5 天，同时一直用玻璃棒剧烈搅拌。然后，抽吸沉淀的盐，用冰冷的甲醇洗涤 3 次，并收集到 100 毫升水中。用浓缩的含水氨将含水相调节至碱性，并用乙酸乙酯萃取 3 次，每次用量 60 毫升。将合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤 1 次，干燥 (Na_2SO_4 ，活性炭)，过滤并蒸发浓缩，因此获得 2.90 g (37.5% 理论值) 无色晶体状(-) 降雪花胺(8)，其旋光角 $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = -62.4^\circ$ 。蒸发浓缩甲醇母液，将残余物收集到 100 毫升水中，并同上述纯盐一样进行处理，因此，回收 4.1 g (53.1% 理论值) 粗产物，如下所述，其用于获得 (+) 降雪花胺。

(+) 降雪花胺的制备

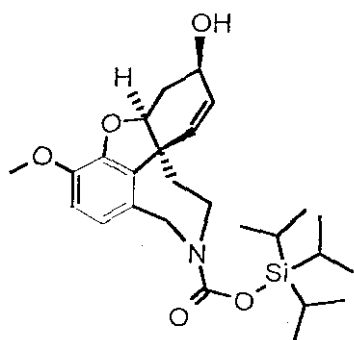
将 2.9 g (7.5 mmol) (-)-0,0-二-对-甲苯酰基酒石酸于 5.6 ml 甲醇中的溶液滴加到 4.1 g (15.0 mmol) 回收的降雪花胺 (这富含有 (+) 异构体) 于 21 ml 甲醇的溶液中，这里再用 0.5 ml 甲醇洗涤。将该溶液与晶种混合，并同 获得(-)降雪花胺一样，进行处理，因此获得 3.0 g (39% 理论值) 无色晶体状(+)降雪花胺，其旋光角 $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = +57.5^\circ$ 。

另外, (+)降雪花胺也可以类似上述规则通过外消旋降雪花胺 (4) 与 (-)-0,0-二-对-甲苯酰基酒石酸反应来获得, 其旋光角 α_D^{22} [CHCl₃] = +60.5°.

实施例 182

SPH-1534

(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)羧酸三异丙基甲硅烷基酯 (CK-9-2)



在-80°C 下, 将 0.200 g (0.732 mmol) 降雪花胺 (68% (HPLC, CK-1-1)) 和 0.47 ml (0.341 g, 3.37 mmol) 三乙胺加入具有隔膜和 CO₂ 球 (其通过抽真空和用二氧化碳冲洗而充满) 的单颈烧瓶中的 6 毫升二氯甲烷中。然后, 冷却该溶液以至于在反应溶液中沉淀出固体二氧化碳。在约-80 至 -90°C 下一个半小时之后, 通过注射器加入三异丙基甲硅烷基氯化物 (0.155 ml, 0.141 g, 0.732 mmol)。然后, 将该反应溶液缓慢加热过夜至室温。在这种情况下, 析出无色沉淀。将反应溶液收集到 10 ml 1N 盐酸中, 分离相, 并将含水相用 10 ml 二氯甲烷萃取 2 次。将合并的有机相用 10 毫升 1N 的盐酸和 10 ml 饱和食盐溶液洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并蒸发浓缩。借助于柱色谱法在硅胶 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯) 上纯化黄色粘稠油状物 (0.315 g)。在蒸发浓缩之后, 获得 0.208 g 无色泡沫状产物。
产率: 0.208 g (0.44 mmol, 60%), 无色泡沫, (M_r = 473.7)

TLC: $R_f = 0.35$ (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

熔点: $53-54^{\circ}\text{C}$ (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3556 (m), 3454 (m), 2946 (s), 1679 (s)

$^1\text{H-NMR}$ (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.60–6.85 (m, 2H), 5.93–6.09 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 15.3$ Hz, 0.4H), 4.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 0.6H), 4.57 (s, 1H), 4.06–4.40 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.27–3.57 (m, 0.4H), 2.70 (bd, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.41 (bd, $J = 11.0$ Hz, 0.6H), 1.60–2.11 (m, 3H), 1.29 (bh, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 8H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 10H)

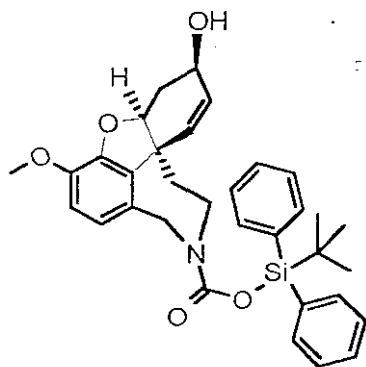
$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 154.4 和 153.9 (s), 146.5 和 146.2 (s), 144.3 和 144.1 (s), 132.2 和 131.8 (d), 129.4 和 129.2 (s), 127.9 (d), 126.5 (d), 121.6 和 120.9 (d), 111.1 和 110.9 (d), 88.2 (d), 61.8 (d), 55.8 和 55.7 (q), 52.5 和 51.7 (t), 48.3 (s), 46.4 和 45.8 (t), 37.3 和 36.1 (t), 29.7 (t), 17.77 17.75, 17.68 和 17.65 (q), 11.9 (d)

实施例 183

SPH-1535

(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-11(12H)-基)羧酸-叔丁基二苯基甲硅烷基酯



类似于 N-三异苯基甲硅烷基氧基羧基降雪花胺 (TBDP-C1) 中的规程, 使降雪花胺 (68% (HPLC, CK-1-1)) 与 1 或 1.1 当量的叔丁基二苯基甲硅烷基氯化物和 5 当量的三乙胺反应。然后, 使用水或稀释的盐酸中止该反应, 分离相, 并用二氯甲烷萃取含水相。在用 Na_2SO_4 干燥之后, 过滤并蒸发浓缩, 借助于柱色谱法 (硅胶, 乙酸乙酯/石油醚 = 1/1) 纯化该无定型泡沫。获得无色泡沫。

	条件:	水处理:	产率 ($M_r = 524.7$):
CK-10-1	0.200 g (0.732 mmol) 降雪花胺, 0.172 ml (0.181 g, 0.732 mmol) TBDP-C1	10 ml 1N 盐酸	0.282 g (0.538 mmol, 73%)
CK-10-2	0.200 g (0.732 mmol) 降雪花胺, 0.172 ml (0.181 g, 0.732 mmol) TBDP-C1	10 ml 蒸馏水	0.196 g (0.37 mmol, 51%)
CK-10-3	0.400 g (1.46 mmol) 降雪花胺, 0.38 ml (0.398 g, 1.606 mmol) TBDP-C1	20 ml 0.3 M 盐酸	0.505 g (0.96 mmol, 66%)

TLC: $R_f = 0.40$ (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

熔点: 71-80°C (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3553 (m), 3454 (bm), 2932 (s), 1686 (s), 1625 (m)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 7.20–7.68 (m, 10H), 6.56–6.77 (m, 2H), 4.83–5.03 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.02–4.40 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (bt, $J = 13.1$ Hz, 0.3H), 3.41 (bf, $J = 12.9$ Hz, 0.7H), 2.70 (bt, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.41 (bd, $J = 19.7$ Hz, 1H), 1.78–2.10 (m, 2H), 1.54–1.76 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)

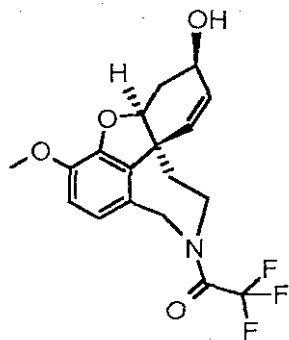
$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 153.7 和 153.2 (s), 146.6 和 146.1 (s), 144.4 和 144.2 (s), 135.0 和 134.7 (d), 132.4 和 132.3 (s), 132.4 (s), 132.3 和 131.8 (s), 129.7 和 129.6 (d), 129.2 和 129.0 (s), 126.5 (s), 121.8 和 121.2 (d), 111.1 和 110.9 (d), 88.3 和 88.1 (d), 61.8 (d), 55.9 (q), 52.7 和 51.8 (t), 48.3 (s), 46.5 和 46.1 (t), 37.4 和 35.8 (t), 29.7 (t), 27.0 和 26.9 (q), 19.1 和 18.9 (d)

实施例 184

SPH-1536

(4aS, 6R, 8aS)-3-甲氧基-12-三氟乙酰基-5,6,9,10,11,12-六氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef]-[2]苯并氮杂萘-6-醇



方法 A (CK-32-1)

在 0℃ 下, 在 15 分钟内, 将由 5 ml 二氯甲烷 和 4.6 ml (3.333 g, 32.9 mmol) 三氟乙酸酐组成的溶液滴加到 1.00 g (3.66 mmol) 降雪花胺 (68% (HPLC, CK-1-1))、1.5 ml (1.095 g, 10.8 mmol) 三乙胺于 5 ml 无水二氯甲烷的溶液中。然后, 将该溶液在 0℃ 下搅拌 1.75 小时, 然后, 通过加入 5.5 ml 2N 盐酸中止该反应。分离相, 并用二氯甲烷萃取含水相 3 次, 每次用量 20 毫升。将合并的有机相用 30 毫升饱和食盐溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发浓缩。粗产物 (0.866 g) 借助于 MPLC (硅胶, $h = 25$ cm, $d = 3.6$ cm, $v = 300$ nm, 流动相: 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1) 纯化。在蒸发浓缩和在真空中干燥之后, 获得泛黄的白色泡沫 (0.866 g)。

产率: 0.866 g (1.95 mmol, 53%), 泛黄的白色泡沫, $M_r = 369.3$

方法 B (CK-32-2)

将 2.52 g 降雪花胺 (. 90%, 2.268 g, 8.30 mmol) 和 3.45 ml (2.520 g, 24.9 mmol) 三乙胺溶解在 20 毫升无水二氯甲烷中。然后, 在 0℃ 下, 在 30 分钟内滴加由 1.211 ml (1.830 g, 8.71 mmol) 三氟乙酸酐 和 10 ml 二氯甲烷组成的溶液。加热至室温, 逐份地加入额外的三氟乙酸酐 (1.2 ml, 1.830 g, 8.71 mmol), 并将反应溶液搅拌过夜。将该溶液用 120 毫升乙酸乙酯稀释, 并用 50 毫升 1N 盐酸、50 毫升饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 并用饱和食盐溶液洗涤 2 次, 每次用量 50 毫升, 经 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。在蒸发浓缩之后, 将残余物溶解在 150 毫升二氯甲烷中, 并加入 141.1 g 5% NH_3 溶液。在室温下将该二相溶液剧烈搅拌。在 30 分钟之后, 分离相, 并用二氯甲烷萃取含水相 (2 次, 50 ml)。将合并的有机相用 1N 盐酸洗涤 (2 次, 50 ml), 并用饱和食盐溶液洗涤 (2 次, 50 ml), 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发浓缩。残余物 (2.77 g) 经 MPLC (450 g 硅胶, $v = 300$ nm, 流动相: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 1/1)。在蒸发浓缩和在真空中干燥之后, 获得泛黄的白色泡沫产物 (2.6171 g)。

产率: 2.6171 g (7.09 mmol, 85%), 泛黄的白色泡沫 ($M_r = 369.3$)

TLC: $R_f = 0.23$ (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

熔点: $65-68^{\circ}\text{C}$ (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3546.3 (v), 3417 (bv), 2924 (m), 1690 (s)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.62-6.92 (m, 2H), 5.88-6.16 (m, 2H), 5.25 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H), 4.85 (d, $J = 16.6$ Hz, 0.5H), 4.42-4.77 (m, 2H), 4.02-4.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.83 (m, 0.5H), 3.27-3.50 (m, 0.5H), 2.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1.0H), 2.29 (bs, 0.7H), 1.80-2.13 (m, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

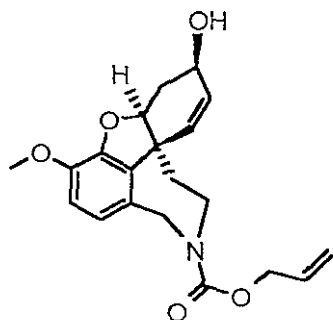
δ 156.1 (m), 146.4 和 146. (s), 144.8 和 144.7 (s),

132.0 (s), 128.8 和 128.5 (d), 126.6 和 126.1 (s), 125.7 和 125.3 (d), 120.9 和 119.1 (d), 121.9 (q, $J = 288$ Hz), 111.3 (d), 88.1 和 88.0 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 52.6 和 51.8 (t), 47.9 (s), 46.5 和 46.3 (t), 38.4 和 35.4 (t), 29.64 和 29.58 (t)

实施例 185

SPH-1537

(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂萘-11(12H)-基)羧酸烯丙基酯



在 0℃ 下, 将 3.000 g (11.0 mmol) 降雪花胺加入由 10 ml 无水二氯甲烷和 4.6 ml (3.333 g, 32.9 mmol) 三乙胺组成的溶液中。在 0℃ 下, 在 20 分钟内, 滴加由 1.454 g (12.1 mmol) 氯甲酸烯丙基酯和 5 ml 无水二氯甲烷组成的溶液。将反应溶液搅拌过夜, 并在此时加热至室温。将反应溶液收集到 50 毫升 1N 盐酸和 50 ml 二氯甲烷中。分离相, 含水相用二氯甲烷萃取 3 次, 每次用量 50 毫升。将合并的有机相用 100 毫升饱和食盐溶液洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发浓缩。将粗产物 (3.2 g) 借助于 MPLC (硅胶, h = 25 cm, d = 3.6 cm, v = 300 nm, 流动相: 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1) 分离。在蒸发浓缩和在真空中干燥之后, 获得泛黄的白色泡沫 (2.594 g) 和 0.232 g 副产物, 其被证实是 N, 0-二烯丙基氧基羰基降雪花胺。

产率: 2.594 g (7.26 mmol, 66%)

TLC: R_f = 0.30 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

熔点: 44-46°C (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

IR: KBr

v (cm⁻¹) 3550 (m), 3458 (m), 1700 (s)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 6.62-6.86 (m, 2H), 5.95-6.09 (m, 2H), 5.76-5.94 (m, 1H), 5.10-5.33 (m, 2H), 4.93 和 4.83 (d 和 d, J = 15.1 Hz, 和 J = 15.7 Hz, 1H), 4.45-4.68 (m, 3H), 4.05-4.44 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.27-3.55 (m, 1H), 2.70 (bdd, J = 15.1 Hz, 和 J = 15.7 Hz, 1H), 2.26 (bs, 0.5H), 1.93-2.11 (m, 1H), 1.69-1.92 (m, 1H)

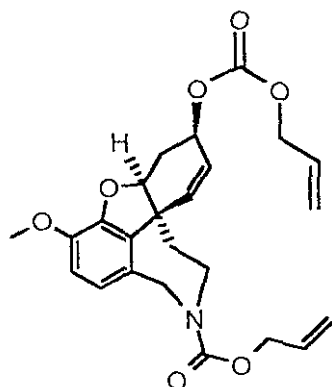
¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 155.1 和 155.0 (s), 146.4 (s), 144.3 (s), 132.7 (d), 132.3 和 132.0 (s), 129.1 (s), 128.0 (d), 126.2 (d), 121.4 和 120.8 (d), 117.3 和 116.7 (t), 111.1 和 110.9 (d), 88.1 和 88.0 (d), 65.9 和 65.8 (t), 61.7 (d), 55.7 (q), 51.8 和 51.3 (t), 48.2 (s), 45.8 和 45.3 (t), 37.2 和 36.3 (t), 29.7 (t)

实施例 186

SPH-1538

(4aS, 6R, 8aS)-6-(2-烯丙基氧基羧基氧基)-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基)羧酸烯丙基酯



无色蜡, ($M_r = 441.5$)

TLC: $R_f = 0.51$ (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 2947 (m), 1739 (s), 1700 (s)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.56–6.81 (m, 2H), 6.22 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.73–6.04 (m, 3H), 5.08–5.40 (m, 5H), 4.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.5H), 4.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 0.5H), 4.44–4.64 (m, 5H), 4.04–4.43 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.24–3.54 (m, 1H), 2.78 (bd, $J = 16.4$ Hz, 1H), 1.65–2.21 (m, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 155.0 和 154.8 (s), 154.4 (s), 147.2 (s), 144.1 (s), 132.7 (d), 131.5 (d), 130.9 (s), 130.6 (d), 128.9 和 128.8 (s), 122.3 (d), 120.6 和 120.1 (d), 118.3 (t), 117.2 和 116.6 (t), 111.5 和 111.3 (d), 85.3 (d), 68.1 (t), 66.5 (d), 65.8 和 65.7 (t), 55.8 (q), 51.6 和 51.2 (t), 47.8 (s), 45.6 和 45.2 (t),

37.6 和 36.7 (t), 27.5 (t)

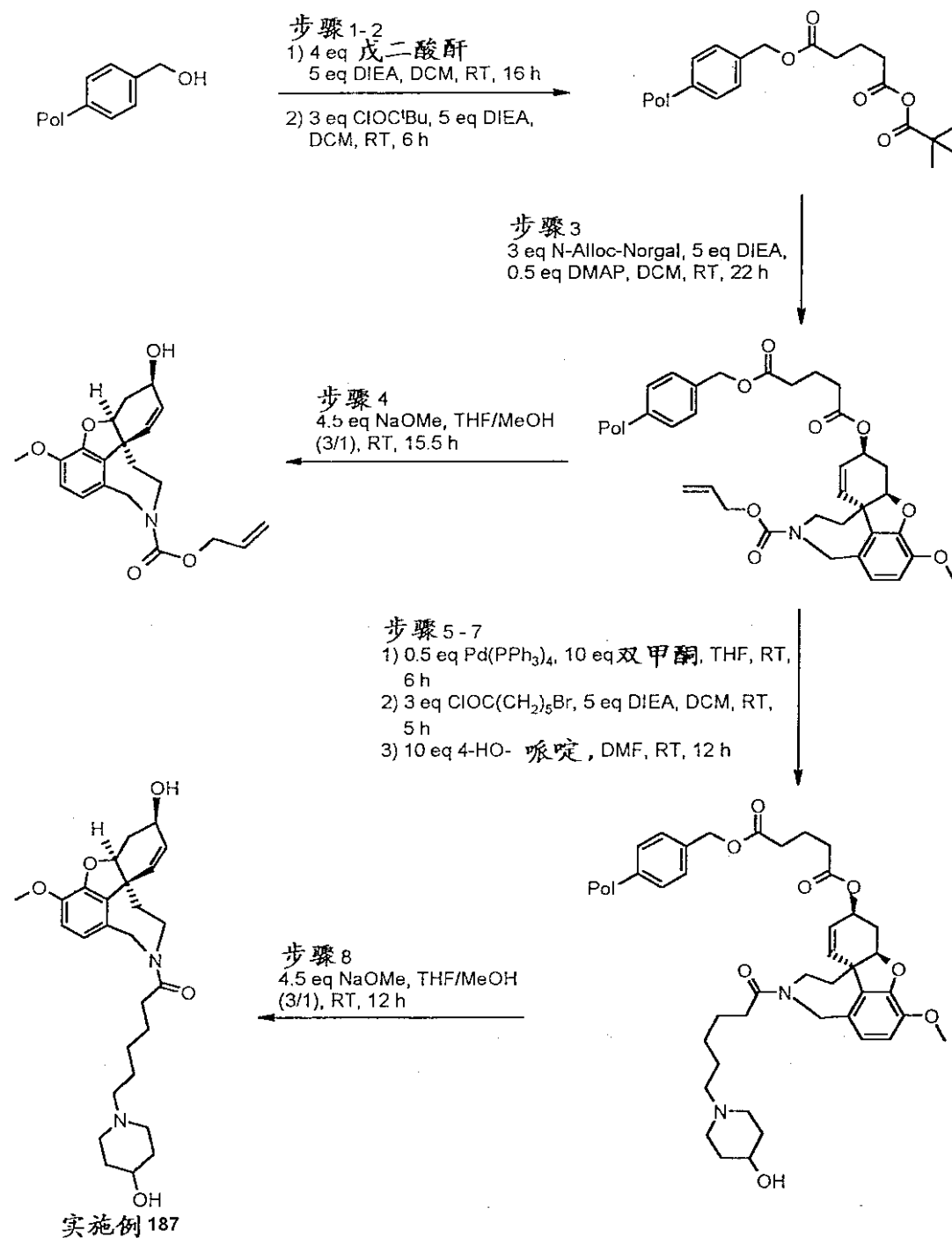
方案 B (CK-17-2)

类似于方法 A, 使 1.000 g (3.66 mmol) 溶解在 3 毫升无水二氯甲烷中的降雪花胺 (68% (HPLC, CK-1-1)) 和 0.441 g (3.66 mmol) 溶解在 2 毫升无水二氯甲烷中的氯甲酸烯丙基酯与 1.48 ml (1.448 g, 18.3 mmol) 吡啶反应。在类似于方法 A 的含水处理和柱色谱法 (50 g 硅胶, 流动相: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 2/1 → 1/1) 之后, 获得 0.784 g 无色泡沫和 0.214 g 相同的副产物。

产率: 0.784 g (2.19 mmol, 60%)

实施例 187

实施例 187 的流程图



步骤 1-4

在羟基甲基-聚苯乙烯树脂 (Merrifield 树脂) 上固定 (4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并-[3a, 3, 2-ef][2] 苯并氮杂萘-11(12H)-基) 羧酸烯丙基酯

在二侧密封的 5-ml-聚乙烯熔块中, 将 0.200 g (0.208 mmol) 羟基甲基聚苯乙烯树脂 (1.04 mmol/g, Merrifield 树脂³) 悬浮在 3 毫升二氯甲烷中, 并在约 40 次/分钟下摇动 30 分钟。过滤之后, 加入 0.095 g (0.832 mmol) 戊二酸酐和 178 μ l (0.134 g, 1.04 mmol) 乙基二异丙胺于 2 毫升二氯甲烷中的溶液, 并将该悬浮液在室温下, 以约 40 次/分钟的速度摇动 16 小时。过滤出反应溶液, 并将树脂用二氯甲烷洗涤 1 次, 用甲醇洗涤 1 次, 用二氯甲烷洗涤 5 次, 每次用量 2.5 毫升。随后将该树脂悬浮在 77 μ l (0.075 g, 0.624 mmol) 新戊酰氯和 178 μ l (0.134 g, 1.04 mmol) 乙基二异丙胺于 1.75 毫升二氯甲烷的溶液中, 并在室温下摇动 6 小时。在过滤和用二氯甲烷 (1 x 2.5 ml)、四氢呋喃 (1 x 2.5 ml) 和二氯甲烷 (5 x 2.5 ml) 洗涤之后, 在室温下, 将该树脂在由 0.230 g (0.624 mmol) N-烯丙基氧基羰基降雪花胺、0.013 g (0.104 mmol) 4-二甲基氨基吡啶、178 μ l (0.134 g, 1.04 mmol) 乙基二异丙胺和 2 毫升二氯甲烷组成的溶液中摇动。22 小时之后, 通过过滤出反应溶液中止该反应, 用二氯甲烷 (1 x 2.5 ml)、二甲基甲酰胺 (2 x 2.5 ml) 和二氯甲烷 (5 x 2.5 ml) 洗涤, 抽吸干燥并在 30 至 50 mbar 下在真空中干燥过夜。

为了测定浓度, 将等分的树脂 (0.262 g) 在 2.5 ml 甲醇/四氢呋喃 (1/3) 中浸泡 30 分钟, 过滤并悬浮在 0.168 g (0.933 mmol) 30% 甲醇钠-甲醇溶液于 0.5 ml 甲醇和 1.5 ml 四氢呋喃的溶液中。将该混合物在室温下摇动 15.5 小时, 过滤出, 并将该树脂用甲醇/二氯甲烷 (1/1, 2.5 ml) 萃取 3 次并用二氯甲烷萃取 3 次 (2.5 ml)。将合并的滤液用 95 μ l (0.067 g, 1.248 mmol) 三氟乙酸中和, 并在旋转式汽化器中蒸发浓缩。将残余物借助于柱色谱法 (5 g 硅胶, 流动相: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化。在蒸发浓缩和在高真空下干燥之

后, 获得 0.048 g 无色玻璃状固体。

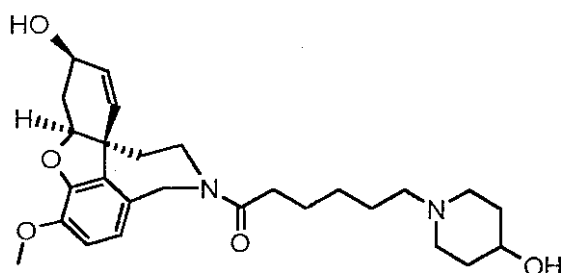
产率: 0.048 g (0.13 mmol, 65% , 以羟基甲基树脂的取代度计算),

$^1\text{H-NMR}$ 光谱等同于原材料

实施例 187/步骤 5-8

SPH-1539

1-(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef]-[2]苯并氮杂草-11(12H)-基)-6-(4-羟基-1-哌啶基)己-1-酮 (CK-36-1)



在室温下, 将 0.273 g 根据上述方法 A 由 0.200 g (0.208 mmol) 羟基甲基聚苯乙烯树脂⁷ (1.04 mmol/g) 制备的树脂、0.120 g (0.104 mmol) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 和 0.292 g (2.08 mmol) 双甲酮在二侧可密封的 5-毫升聚乙烯熔块中在 1.2 ml 四氢呋喃中以约 40 次/分钟的速度摇动 6 小时。将该树脂过滤, 并用二氯甲烷 (1 x 2.5 ml)、二氯甲烷 / 甲醇/乙基二异丙胺 (5/4/1) (3 x 2.5 ml) 和 最后用二氯甲烷 (5 x 2.5 ml) 洗涤。随后, 将该树脂与由 96 μl (0.133 g, 0.624 mmol) 6-溴己酰氯和 178 μl (0.134 g, 1.04 mmol) 乙基二异丙胺和 2 毫升二氯甲烷组成的溶液混合, 并在室温下摇动 5 小时。在用二甲基甲酰胺洗涤 (6 x 2.5 ml) 之后, 将该树脂在由 0.210 g (2.08 mmol) 4-羟基哌啶和 2 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液中摇动 12 小时。将该树脂用二氯甲烷洗涤 3 次, 每次用量 2.5 毫升, 用四氢呋喃洗涤 3 次, 每次用量 2.5 毫升, 随后悬浮在 0.168 g (0.933 mmol) 30% 甲醇钠 - 甲醇溶液于 0.5 ml 甲醇和 1.5 ml 四氢呋喃中的溶液中。在室

温下放置 12 小时之后, 过滤树脂, 并用甲醇/二氯甲烷(1/1, 3 x 2.5 ml) 和 用二氯甲烷 (3 x 2.5 ml) 萃取。将合并的滤液用 95 μ l (0.067 g, 1.248 mmol) 三氟乙酸中和, 并在旋转式汽化器中蒸发浓缩至体积为约 2 毫升。粗产物借助于制备的薄层色谱法 (PSC 成品板² (Merck 的 PSC 成品板, 类型号: 113895, 20x20cm, 1 mm, 硅胶 60 F₂₅₄), 流动相: 二氯甲烷 / 甲醇 = 9/1 + 3%三乙胺) 纯化。然后, 借助于柱过滤 (pH 9-10, 流动相: 二氯甲烷 / 甲醇 = 20/1) 经氧化铝从蒸发浓缩的产物馏份中分离出三氟乙酸三乙基铵。在蒸发浓缩和在高真空度下干燥之后, 获得 0.012 g 黄色泡沫状产物。

产率: 0.012 g (0.025 mmol, 12% 以羟基甲基树脂的取代度计), 泛黄的白色蜡 (M_w = 470.6)

TLC: R_f = 0.32 (二氯甲烷/甲醇 = 8/2 + 2% 三乙胺)

HPLC: t_{Ref} = 5.38 分钟, 98.6% (Waters Xterra 柱, 3.9 mm x 100 mm, RP-18, 3.5 μ m, 250 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol Na₂B₄O₇ 于 H₂O 中 (20/80 v/v, pH 10)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 6.81-6.88 和 6.61-6.71 (m, 2H), 5.90-6.10 (m, 2H), 4.52-4.75 (m, 2H), 4.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.40-3.60 和 3.10-3.30 (m, 1H), 2.81-3.03 (m, 2H), 2.70 (bd, J = 16.3 Hz, 1H), 2.33-2.62 (m, 4H), 1.15-2.30 (M, 21H)

LC/MS: t_{Ref} = 8.7 分钟, 98%, (Zorbax SB C 13-柱, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μ m, 0.5 ml/分钟,

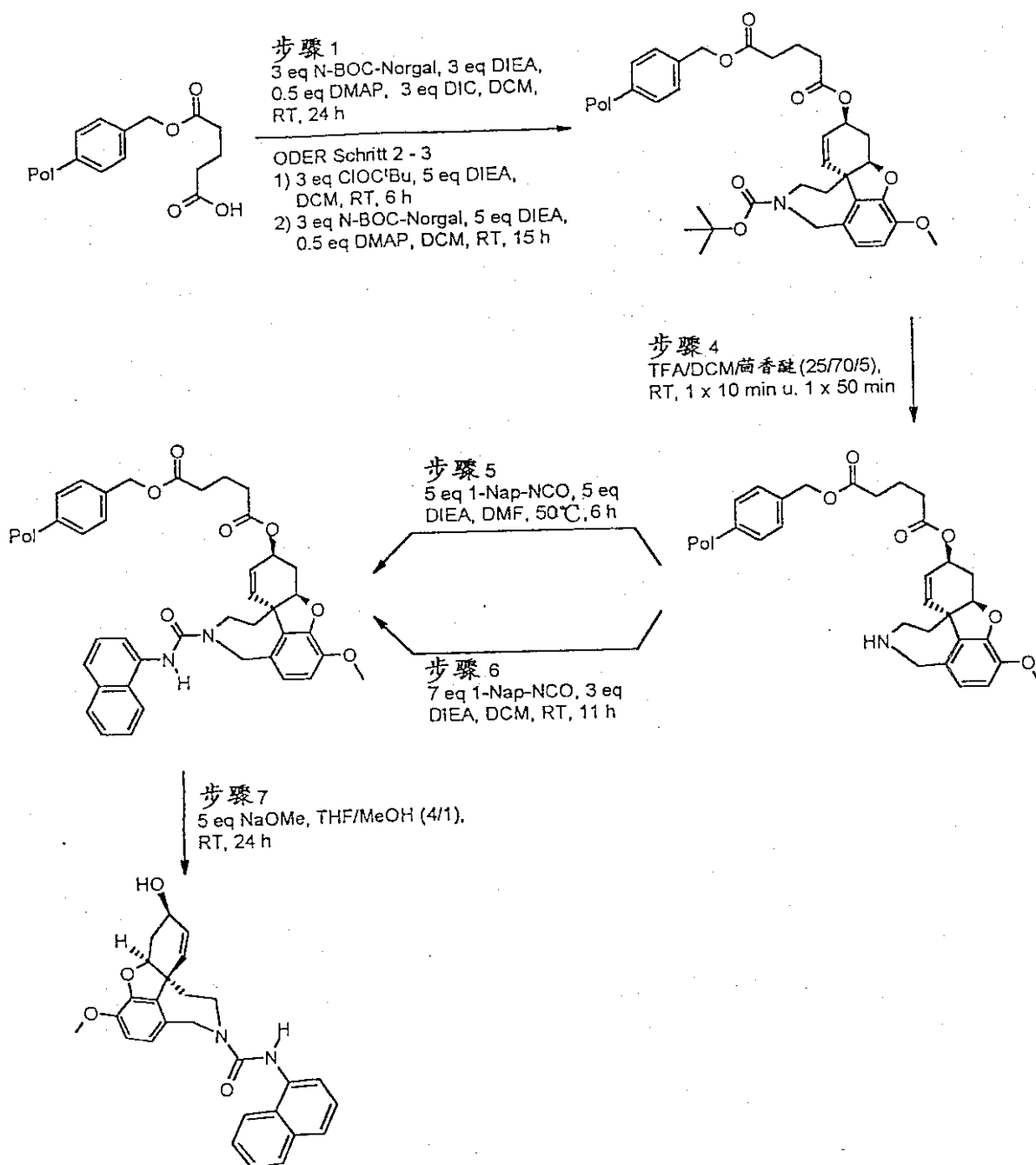
甲醇/H₂O (40/60→100/0 (v/v) 2 分钟)

APCI-NI-MS

470

实施例 188

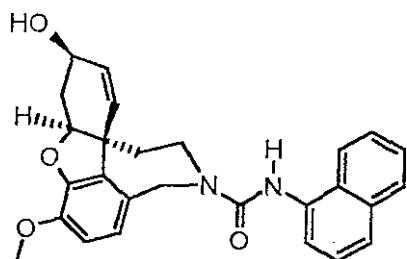
实施例 188 的流程图



实施例 188/步骤 1-7

SPH-1540

(4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-N¹¹-(1-萘基)-5,6,9,10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并-[3a, 3, 2-ef]-[2]苯并氮杂草-11(12H)-羧酰胺



方案 A (CK-41-3), 步骤 1、4 和 6-7

将 0.228 g (0.212 mmol) 4-羧酸-1-氧丁-1-基氧基甲基-Merrifield 树脂在二侧可密封的 5-ml-聚乙烯熔块中在 3 毫升二氯甲烷中浸泡 30 分钟, 在过滤之后, 在 0.234 g (0.628 mmol) N-叔-丁氧基羰基降雪花胺、0.013 g (0.105 mmol) 4-二甲基氨基吡啶和 108 μ l (0.082 g, 0.628 mmol) 乙基二异丙胺于 1 毫升二氯甲烷的溶液中混合。然后, 加入 97 μ l (0.079 g, 0.628 mmol) 溶解在 1 毫升二氯甲烷中的二异丙基碳二亚胺, 并将该悬浮液在室温下以 40 次/分钟的速度摇动 24 小时。过滤之后, 将该树脂在 2.5 毫升二氯甲烷 / 甲醇 (1/1) 中悬浮 10 分钟, 同时摇动, 过滤并用二氯甲烷洗涤 (5 x 2.5 ml)。随后, 将该树脂在 2.5 毫升由三氟乙酸、二氯甲烷和茴香醚 (25/70/5) 组成的溶液中悬浮 2 次, 1 次 10 分钟, 1 次 50 分钟。在过滤之后, 用二氯甲烷洗涤 (2 x 2.5 ml), 用二氯甲烷 / 甲醇 / 三乙胺 (5/4/1, 3 x 2.5 ml) 洗涤, 最后用二氯甲烷 (5 x 2.5 ml) 洗涤。在室温下, 将该树脂在由 0.208 μ l (0.245 g, 1.45 mmol) 1-萘基异氰酸酯、113 μ l (0.085 g, 0.657 mmol) 乙基二异丙胺和 2 ml 二氯甲烷组成的溶液中摇动 11 小时。在用二氯甲烷 (2.5 ml) 和 四氢呋喃 (2.5 ml) 各洗涤三次之后, 将该聚合物悬浮在 1.88 g (1.045 mmol) 30% 甲醇钠-甲醇溶液于 0.4 ml 甲醇和 1.6 ml 四氢呋喃的

溶液中。在室温下将树脂摇动 24 小时之后，过滤树脂。并用甲醇/二氯甲烷 (1/1, 3 x 2.5 ml) 和用二氯甲烷 (3 x 2.5 ml) 萃取。将合并的滤液用浓盐酸中和。该悬浮液经硅胶柱 (10 g, 二氯甲烷/甲醇 = 9/1) 过滤。并在旋转式汽化器中蒸发浓缩滤液。粗产物借助于准备的薄层色谱法 (硅胶, 流动相: 二氯甲烷/甲醇 = 47/3) 纯化。在蒸发浓缩和高真空度下干燥之后, 获得 0.091 g 黄色泡沫。为了除去三乙铵盐, 将残余物收集到二氯甲烷中, 并用 1N 盐酸萃取 2 次, 用饱和食盐溶液萃取 1 次, 经 MgSO_4 干燥, 并蒸发浓缩。

产率: 0.042 g (0.095 mmol, 45%, 以 4-羧基-1-氧丁-1-基氧基甲基-Merrifield 树脂的取代度计), 棕黄色蜡 ($M_r = 442.5$)

TLC: $R_f = 0.21$ (二氯甲烷/甲醇 = 48/2)

HPLC: $t_{\text{ref}} = 5.15$ 分钟, 100% (Merck puorspher 柱 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (40/60 v/v))

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.66 (m, 6H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.96 (bs, 2H), 4.91 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.25-4.62 (m, 3H), 4.09 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25-3.50 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 155.7, 146.9, 144.6, 134.4, 133.8, 132.5, 129.0, 128.7, 128.1, 128.0, 126.3, 125.6, 125.5, 124.8, 122.1, 120.7, 111.0, 88.2, 62.9, 55.9, 51.8, 48.3, 46.1, 36.4, 29.7

方案 B, 步骤 2-5 和 7

将 0.250 g (0.233 mmol) 4-羧基-1-氧丁-1-基氧基甲基-Merrifield 树脂加入合成机器人的熔块反应器 (Syro II MultiSynTech) 中。然后, 在该反应器中, 将该树脂在二氯甲烷中浸泡 30 分钟, 抽吸, 用二氯甲烷洗涤 3 次, 并连续与 0.150 g (1.163 mmol)

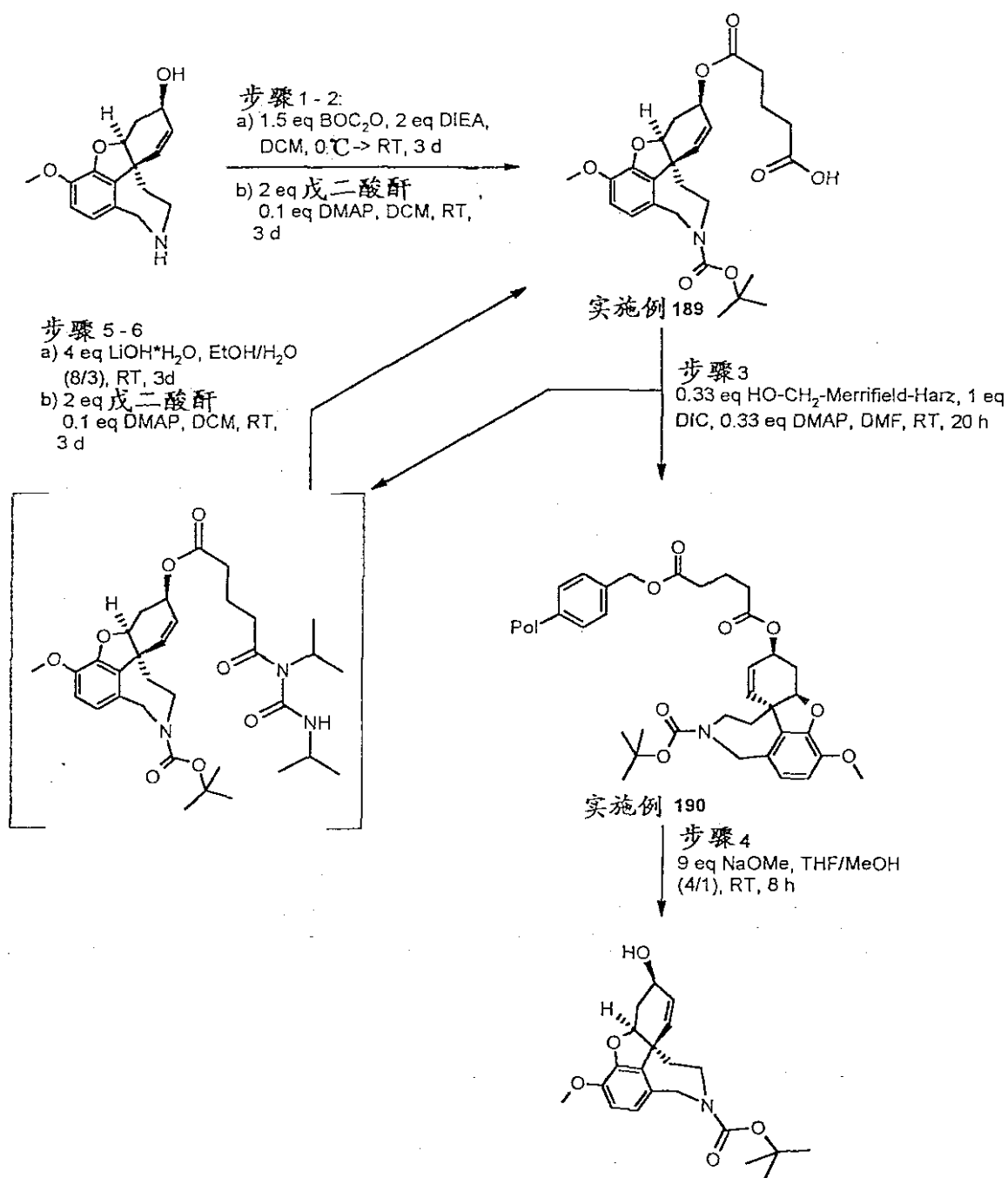
于 1 毫升二氯甲烷的乙基二异丙胺 和 0.084 g (0.698 mmol) 于 1.5 毫升二氯甲烷的新戊酰氯混合。在 23℃ 下搅拌 6 小时之后，抽吸该溶液，并用 3 毫升二氯甲烷洗涤该聚合物 (6 x 2 分钟)。在加入 0.260 g (0.698 mmol) N-叔-丁氧基羰基降雪花胺、0.014 g (0.116 mmol) 4-二甲基氨基吡啶 和 0.150 g (1.163 mmol) 乙基二异丙胺于 2.5 ml 二氯甲烷的溶液之后，将该悬浮液在 23℃ 下搅拌 15 小时。在抽吸之后，将该树脂在 2.5 毫升二氯甲烷/甲醇 (1/1) 中搅拌 10 分钟，抽吸，用二氯甲烷 / 甲醇 (1/1) 洗涤 3 次 (3 ml, 2 分钟) 和 用二氯甲烷洗涤 5 次 (3 ml, 2 分钟)。随后将该聚合物在 2.5 毫升由三氟盐酸、二氯甲烷和茴香醚 (25/70/5) 组成的溶液中悬浮 2 次，一次 10 分钟，一次 50 分钟。在抽吸之后，用二氯甲烷洗涤 (3 x 3 ml)，用二氯甲烷/甲醇/三乙胺洗涤 (5/4/1, 3 x 3 ml)，最后用二氯甲烷 洗涤 (5 x)，每次均 2 分钟。然后，将树脂与 0.197 g (1.163 mmol) 1-萘基异氰酸酯、0.150 g (1.163 mmol) 乙基二异丙胺 和 2.5 ml 二甲基甲酰胺混合，并在 50℃ 下搅拌 6 小时。抽吸该溶液，将树脂在 23℃ 下用 3 毫升二氯甲烷洗涤 6 次，每次 2 分钟，并在 40℃ 下干燥抽吸该树脂 10 分钟，从而中止反应。为了裂解，将该树脂转移到二侧密封的 5-ml-聚乙烯熔块中，并浸泡在 2.5 ml 四氢呋喃中达 30 分钟。在过滤之后，将该聚合物悬浮在由 0.209 g (1.163 mmol) 30% 甲醇钠 - 甲醇溶液于 0.75 ml 甲醇和 1.25 ml 四氢呋喃组成的溶液中，并在室温下以约 40 次/分钟的速度摇动 15 小时。过滤该树脂，并用 甲醇/二氯甲烷萃取 3 次 (1/1, 2.5 ml) 和用二氯甲烷萃取 3 次 (2.5 ml)。将合并的提取物用浓盐酸中和，过滤，并蒸发浓缩。然后，粗产物借助于柱色谱法在 10 克硅胶 (流动相: 二氯甲烷 / 甲醇 = 99/1) 上纯化。在蒸发浓缩和在真空中干燥之后，获得 0.029 g 玫瑰色蜡，其纯度是 75% (HPLC)，相当于根据方法 A 制备的产物。

产率: 0.029 g (0.021 g, 0.047 mmol, 20%, 以 4-羧基-1-氧丁-1-基氧基甲基 -Merrifield 树脂的取代度计)

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 14.32$ 分钟, 75% (Merck puerospher 柱 4.0 mm x 125

mm, RP-18e, 5 μ m, 250 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (30/70 v/v)

实施例 189-190 的流程图

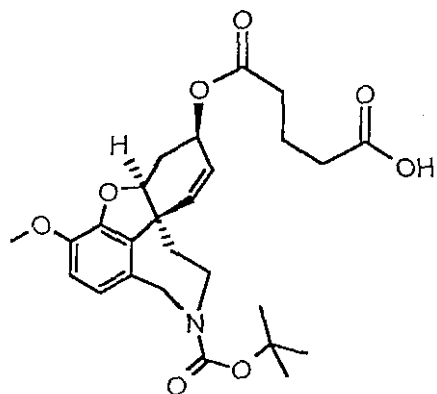


实施例 189

SPH-1541

步骤 1-2

(4aS, 6R, 8aS)-3-甲氧基-11-叔-丁氧基羧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-6(12H)-基氧基)-5-氧代戊酸 (CK-48-1)



在 0℃ 下, 将 5.000 g (18.295 mmol) 降雪花胺 (98% (HPLC)) 和 3.804 ml (2.777 g, 27.442 mmol) 三乙胺加入 75 毫升无水二氯甲烷中。在搅拌下, 在 0℃ 下, 在 15 分钟内滴加由 4.393 g (20.124 mmol) 二碳酸二-叔-丁基酯组成的溶液。在 0℃ 下放置 40 分钟之后, 将该反应溶液在室温下搅拌 3 天。在二天之后, 再加入 1.598 g (7.318 mmol) 二碳酸二-叔-丁基酯和 1.27 ml (0.926 g, 9.147 mmol) 三乙胺。将反应溶液收集到 150 毫升二氯甲烷中, 并将有机相用 1N 盐酸洗涤 3 次, 每次用量 100 毫升, 用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤 3 次, 每次用量 100 毫升, 并用饱和食盐溶液洗涤 2 次, 每次用量 100 毫升, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下蒸发浓缩。将残余物 (7.065 g, 18.9 mmol, 103% 粗产率) 溶解在 75 毫升无水二氯甲烷中, 并在该溶液中加入 4.175 g (36.590 mmol) 戊二酸酐、0.224 g (1.829 mmol) 4-二甲基氨基吡啶和 3.804 ml (2.777 g, 27.442 mmol) 三乙胺。将该溶液在室温下搅拌 3 天。通过加入 200 毫升二乙醚和 500 毫升氨的水溶液 (pH 10-11) 中止该反应。将浑浊的含水相分离 (不清晰相分离, 任选

地在蒸除二氯甲烷之前加入一些甲醇), 并用 200 毫升二乙醚萃取 3 次, 然后用浓盐酸调节至 pH 2。在这种情况下, 浑浊的溶液变成透明的。将含水相用二氯甲烷萃取 4 次, 每次用量 400 毫升。将合并的有机萃取物用蒸馏水洗涤 3 次, 每次用量 300 毫升, 用饱和食盐溶液洗涤 2 次, 每次用量 300 毫升, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤。与 50 毫升二异丙基醚混合, 并在减压下浓缩至产物结晶出。将该溶液放置一会, 然后过滤出结晶的无色固体, 并在真空中干燥。

产率: 7.546 g (15.48 mmol, 84.6 %经二个步骤), 无色结晶固体, ($M_r = 487.6$)

TLC: $R_f = 0.45$ (石油醚/乙酸乙酯 = 1/2)

$R_f = 0.28$ (氧化铝, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/2)

熔点: 159–163°C (二氯甲烷/二异丙基醚 = 1/1)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3245 (bs), 2978 (s), 1715 (s), 1683 (s)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.53–6.79 (m, 2H), 6.13–6.29 (m, 1H), 5.82–5.97 (m, 1H), 5.33 (l, $J = 4.9$ Hz, 1.0H), 4.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.3H), 4.67 (d, $J = 15.7$ Hz, 0.7H), 4.53 (s, 1H), 3.99–4.38 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.19–3.50 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1.0H), 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2.0H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2.0H), 2.01–2.17 (m, 1H), 1.93 (qui, $J = 7.1$ Hz, 2.0H), 1.66–1.84 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

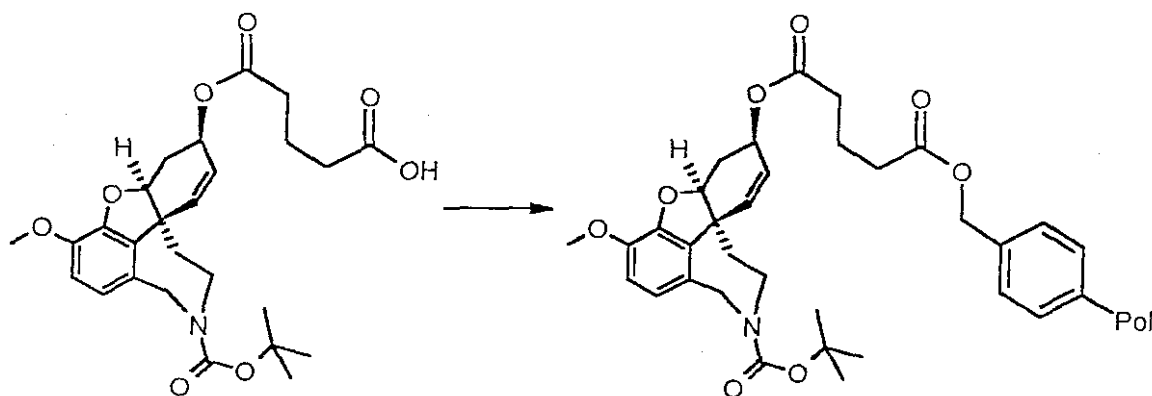
δ 178.2 (s), 172.6 (s), 154.9 (s), 147.1 (s), 144.0 (s), 131.3 (s), 130.5 (d), 129.6 (s), 123.0 (d), 120.2 (d), 111.0 (d), 85.8 (d), 79.9 (s), 63.2 (d), 55.8 (q), 51.8 和 51.2 (t), 48.0 (s), 45.2 (t), 37.9 和 37.0 (t), 33.4 (t), 32.9 (t), 28.2 (q), 27.5 (t), 19.7 (t)

实施例 190

SPH-1542

(参见流程图, 步骤 3)

在羟基甲基-聚苯乙烯树脂 (Merrifield Resin) 上固定 (4aS, 6R, 8aS)-6-羟基-3-甲氧基-5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1]苯并呋喃并-[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂草-11(12H)-基) 羧酸-叔丁基酯 (CK-43-5)



在具有安装在底部的熔块和 KPG 搅拌器的三颈玻璃反应器中, 将 5.00 g (5.2 mmol) 羟基甲基聚苯乙烯树脂 (1.04 mmol/g, Merrifield 树脂³ (³羟甲基树脂, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG) 在 50 毫升二甲基甲酰胺中搅拌 (300 s^{-1}). 在过滤之后, 在该树脂中加入由 N-叔-丁氧基羰基降雪花胺-6-基氧基-5-氧代戊酸 (7.607 g, 15.6 mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (0.635 g, 5.2 mmol) 和 30 ml 无水二甲基甲酰胺组成的溶液。然后, 在室温下, 逐份加入由二异丙基碳二亚胺 (2.42 ml, 1.969 g, 15.6 mmol) 和 10 ml 二甲基甲酰胺组成的溶液。在室温下搅拌 20 小时之后, 过滤, 将树脂用二氯甲烷洗涤 6 次 (40 ml, 5 分钟), 并用二乙醚洗涤 1 次 (40 ml, 5 分钟), 并在真空中干燥。

为了测定浓度, 在二侧可密封的聚乙烯熔块中, 将等分的树脂 (0.2465 g) 在 2.5 ml 甲醇/四氢呋喃 (1/4) 中浸泡 30 分钟, 过滤并悬浮在 0.280 g (1.56 mmol) 30% 甲醇钠-甲醇溶液于 0.5 ml 甲

醇和 2 ml 四氢呋喃的溶液中。将该混合物在室温下摇动 9 小时，过滤出，并将该树脂用甲醇 / 二氯甲烷 (1/1, 2.5 ml) 萃取 3 次并用二氯甲烷萃取 3 次 (2.5 ml)。将合并的滤液用 119 μ l (0.178 g, 1.56 mmol) 三氯乙酸中和，并在旋转式汽化器中蒸发浓缩。将残余物收集到 30ml 乙酸乙酯中，用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 2 次 (10 ml)，用蒸馏水洗涤 (10 ml) 并用饱和食盐溶液洗涤 (10 ml)，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并再次蒸发浓缩。借助于柱色谱法 (10 g 硅胶，流动相：石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 1/2) 纯化残余物 (0.080 g)。在蒸发浓缩和在高真空度下干燥之后，获得 0.0661 g 无色、玻璃状固体。

产率：0.0661 g (0.177 mmol. 计算的浓度是 0.718 mmol/g，是理论最大浓度⁴ (⁴=1.04mmol/g (1g+1g* 1.04mol/g* (487.6mol/g-18mol/g) /1000) 的 103%)，¹H-NMR 谱与原材料相同

HPLC: t_{Ref} = 9.18 分钟，93.8% (270 nm)，97.7% (285 nm)，(Phenomenex Luna 柱，3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.5 ml/分钟，甲醇/20 mmol 三氯乙酸于 H_2O 中 (50/50 v/v)

步骤 4

来自于树脂固定中的剩余 (4aS, 6R, 8aS)-3-甲氧基-11-叔-丁氧基羰基 -5, 6, 9, 10-四氢-4aH-[1] 苯并呋喃并 [3a, 3, 2-ef] [2] 苯并氮杂萘-6 (12H)-基氧基)-5-氧代戊酸的再循环 (CK-51-1)

将反应溶液的滤液和 1/5 二氯甲烷滤液合并，用 100 毫升 1N 乙酸洗涤 3 次，用 100 毫升蒸馏水洗涤 3 次，并用饱和氯化钠溶液洗涤 2 次，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并蒸发浓缩。将无定型残余物 (6.806 g) 悬浮在 50 毫升乙醇和 30 毫升蒸馏水中，然后加入 1.97 g (46.9 mmol) 氢氧化锂一水合物。将该悬浮液在室温下搅拌 3 天。将该反应溶液用二氯甲烷萃取 3 次，每次用量 100 毫升，将合并的提取物用 1N 盐酸萃取 3 次，每次用量 100 毫升，用饱和食盐溶液萃取 2 次，每次用量 100 毫升。在经 Na_2SO_4 干燥，过滤和在减压下蒸发浓缩之后，有机相产生 5.06 g 无色泡沫，根据 HPLC 其包括约 60% N-叔-丁氧基羰基降雪花

胺。类似于上面描述的步骤，使残余物与 0.164 g (1.339 mmol) 二甲基氨基吡啶、3.056 g (26.78 mmol) 戊二酸酐 2.8 ml (2.033 g, 20.09 mmol) 三乙胺在 50 毫升二氯甲烷中反应。通过加入 200 毫升二乙醚和 250 毫升氨的水溶液 (pH 10-11) 中止该反应。将浑浊的含水相分离，并用 200 毫升二乙醚萃取 2 次，然后用浓盐酸调节至 pH 2。将含水相用二氯甲烷萃取三次，每次用量 200 毫升。将合并的有机提取物用蒸馏水洗涤 3 次，每次用量 200 毫升，用饱和食盐溶液洗涤 2 次，每次用量 200 毫升，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，蒸发浓缩至约 50 毫升，与 50 毫升二异丙基醚混合，并在减压下浓缩至产物结晶出。将该溶液放置一会，然后过滤出结晶的无色固体，并在真空中干燥。

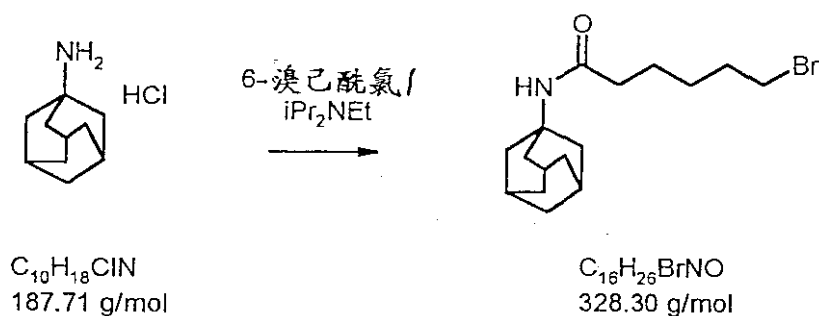
产率: 4.909 g (10.07 mmol, 96.6% 以所使用的固定中的剩余量计)

HPLC: $t_{\text{ref}} = 13.9$ 分钟, 99.8% (Merck Purospher 柱, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/分钟, 乙腈/20 mmol $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 于 H_2O 中 (40/60 v/v, pH 10))

实施例 192

步骤 1

N-(金刚烷-1-基)-6-溴己酸酰胺



在室温下，将金刚烷-1-胺、氢氯化物 (2.50 g, 13.3 mmol) 和 N-乙基二异丙胺 (3.79 g, 29.3 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (50 ml) 中搅拌 15 分钟。然后，在 0°C 下滴加 CH_2Cl_2 (10 ml) 中的 6-溴己酸氯化物 (3.13 g, 14.7 mmol)，并在室温下搅拌 1 小时。

将其用 2N HCl (2 x 50 ml)、水 (1 x 50 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 50 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 100 ml) 萃取，干燥 (硫酸钠/活

性炭)过滤,并将在旋转式汽化器中除去溶剂之后获得的残余物从石油醚 (25 ml)/二异丙基醚(25 ml)中再结晶出,因此获得无色晶体状产物,其熔点是 73-75°C (3.51 g, 80%)。

TLC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$, $R_f = 0.9$

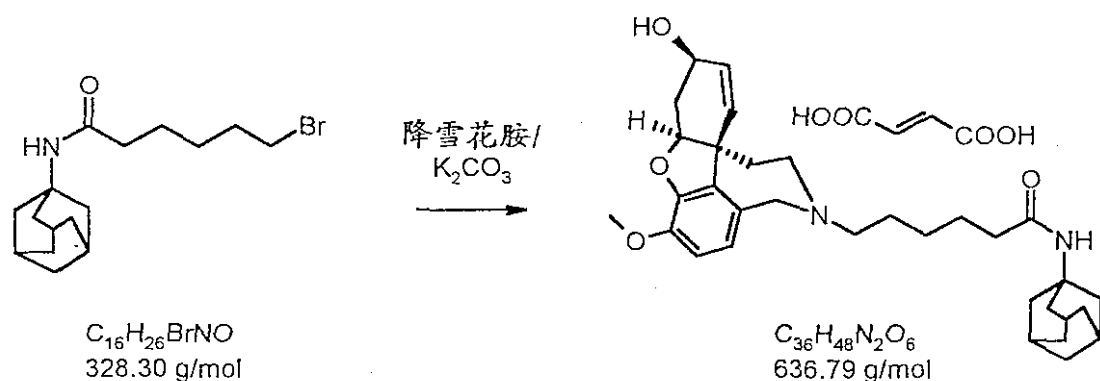
^1H NMR (CDCl_3): δ 5.43 (b, 1H), 3.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.21-1.15 (m, 23H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 171.6 (s), 51.4 (s), 41.3 (t), 37.0 (t), 36.1 (t), 33.5 (t), 32.2 (t), 29.1 (d), 27.4 (t), 24.6 (t)

步骤 2

SPH-1517

N-(金刚烷-1-基)-6-[(4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a, 3, 2-ef][2]苯并氮杂萘-11-基]-溴己酸酰胺, 富马酸盐



在沸腾温度下,将降雪花胺 (1.00 g, 3.66 mmol)、N-(金刚烷-1-基)-6-溴己酸酰胺 (1.20 g, 3.66 mmol) 和碳酸钾(无水,新研磨的, 1.52 g, 11.3 mmol)在无水乙腈 (10 ml)中搅拌 8 小时。

将在旋转式汽化器中去除溶剂而获得的残余物通过柱色谱法 (200 g 硅胶, 氯仿:甲醇:氨 = 96:3:1)纯化,因此获得浅黄色泡沫状产物 (1.73 g, 91%)。

类似于 MT-311 和 MT-407 的制备,转化为富马酸盐,获得的产

物是浅黄色晶体, 其熔点是 109-114°C.

TLC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{NH}_3 = 89:10:1$, $R_f = 0.6$

微量元素分析 (JOS 1763):

$\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 66.03; H, 7.70; N, 4.28

实测值: C, 66.27; H, 7.61; N, 4.22

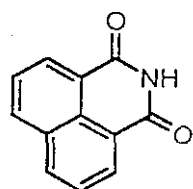
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.20$ (b, 1H), 6.90-6.63 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.22-3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62-3.12 (m, 3H), 2.81-2.47 (m, 3H), 2.44-1.04 (m, 26H);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 171.6 (s), 167.4 (s), 146.3 (s), 144.1 (s), 134.7 (d), 132.9 (s), 129.0 (d), 126.3 (d), 124.6 (s), 122.0 (d), 111.7 (d), 86.7 (d), 59.8 (d), 55.5 (q), 50.7 (t), 50.5 (t), 47.3 (s), 41.1 (t), 36.1 (t), 36.0 (s), 32.0 (t), 31.0 (t), 28.9 (d), 26.0 (t), 25.2 (t), 24.9 (t)

实施例 193

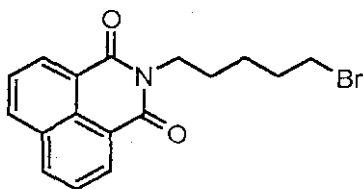
步骤 1

2-(5-溴戊基)-1H-苯并[脱]异喹啉-1,3(2H)-二酮



$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2$
197.20 g/mol

1. NaH
2. 二溴戊烷



$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$
346.23 g/mol

在室温下, 将于 DMF (50 ml) 中的苯并[脱]异喹啉-1,3(2H)-二酮 (10.0 g, 50.7 mmol) 缓慢滴加到氢化钠 (2.33 g, 55.8 mmol) 55%

分散液，通过用无水石油醚洗涤除去白色油) 于无水 DMF (50 ml) 的悬浮液中。搅拌 30 分钟，加热至 60℃，一次性加入 1,5-二溴戊烷 (46.64 g, 202.8 mmol)，并在该温度下搅拌 12 小时。

过滤，将在旋转式汽化器中去除溶剂而获得的残余物分散在水 (200 ml) 和乙醚 (200 ml) 之间。用乙醚萃取含水相 (3 x 50 ml)，将合并的有机相用水 (3 x 200 ml)、2N NaOH (2 x 100 ml) 和饱和食盐溶液 (1 x 200 ml) 洗涤，干燥 (硫酸钠)，并在旋转式汽化器中除去溶剂。通过蒸馏 (100℃/20 毫巴) 分离出剩余的二溴戊烷，将残余物从甲醇 (200 ml) 中再结晶出，因此获得无色晶体状产物 (15.45 g, 88%)，其熔点是 114-116℃。

TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4:1, R_f = 0.35

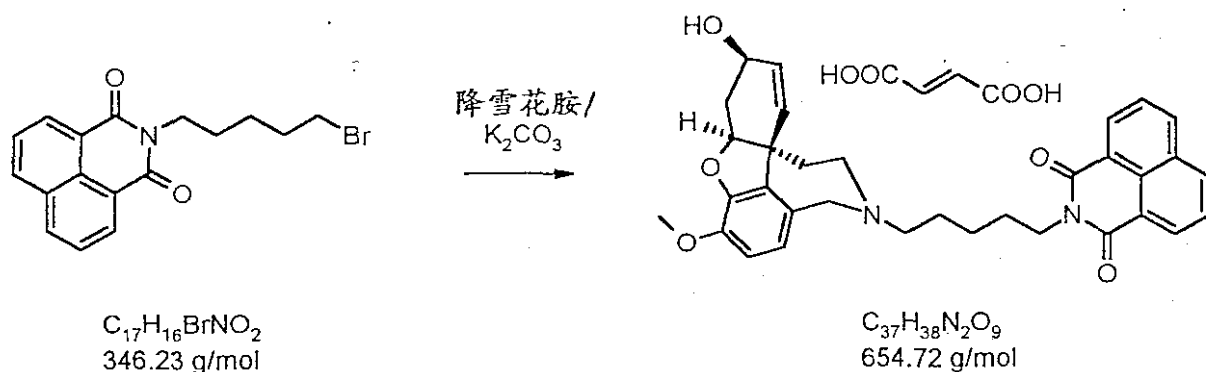
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.48 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, 2H), 8.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.89 (五重峰, J = 6.6 Hz, 2H), 1.79-1.43 (m, 4H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 163.8 (s), 133.7 (d), 131.3 (s), 130.9 (d), 127.8 (s), 126.7 (d), 122.4 (d), 39.8 (t), 33.5 (t), 32.2 (t), 27.0 (t), 25.5 (t)

步骤 2

SPH-1496

2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂萘-11-基]戊基]-1H-苯并[脱]异喹啉-1,3(2H)-二酮, 富马酸盐



在沸腾温度下，将降雪花胺 (1.00 g, 3.66 mmol)、2-(5-溴戊基)-1H-苯并[脱]异喹啉-1,3(2H)-二酮 (1.15 g, 3.33 mmol) 和碳酸钾 (无水，新研磨的，1.15 g, 10.0 mmol) 在无水乙腈 (10 ml) 中搅拌 12 小时。

将在旋转式汽化器中去除溶剂而获得的残余物通过柱色谱法 (100 g 硅胶，氯仿: 甲醇: 氨 = 96:3:1) 纯化，因此获得浅黄色泡沫状产物 (1.58 g, 88%)。

类似于 MT-311 和 MT-407 的制备，转化为富马酸盐，获得的产物是浅黄色晶体，其熔点是 129–134°C。

TLC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{NH}_3 = 89:10:1$, $R_f = 0.5$

微量元素分析 (JOS 1790):

$\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 65.19; H, 6.06; N, 4.11

实测值: C, 65.02; H, 5.82; N, 3.98

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.81–6.49 (m, 4H), 6.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.16–3.74 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.43–3.01 (m, 2H), 2.50 (b, 2H), 2.27 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.12–1.88 (m, 2H), 1.78–1.12 (m, 8H);

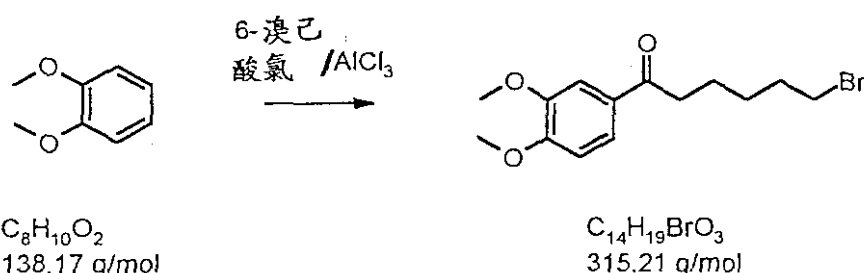
^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 167.3 (s), 163.3 (s), 146.2 (s), 143.8 (s), 134.7 (d), 134.2 (d), 132.8 (s), 131.2 (s), 130.6 (d), 128.7 (d), 127.2 (d), 127.1 (s), 126.5 (d), 126.1 (s), 121.9 (s), 121.6

(d), 111.5 (d), 86.7 (d), 59.8 (d), 56.0 (t), 55.5 (q), 50.7 (t), 50.2 (t), 47.4 (s), 39.5 (t), 32.2 (t), 30.9 (t), 27.3 (t), 25.3 (t), 24.1 (t)

实施例 194

步骤 1

6-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)-1-己酮



在 0 至 5℃ 的温度下, 在 10 分钟内, 将 6-溴代己酸氯化物 (4.9 g, 22.7 mmol) 滴加到由 1,2-二甲氧基苯 (3.10 g, 22.7 mmol) 和氯化铝 (3.0 g, 22.7 mmol) 于无水二硫化碳 (50 ml) 的混合物中。将其在 30 分钟内加热至 40 分钟, 并在该温度下搅拌 1 小时。用 2N 盐酸 (20 ml) 水解, 分散在苯 (30 ml) 和 2N 盐酸 (30 ml) 中, 将含水相用苯萃取 (2 x 15 ml), 将合并有机相用 2N 盐酸 (3 x 50 ml)、水 (1 x 50 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (3 x 50 ml)、饱和食盐溶液 (1 x 50 ml) 萃取, 干燥 (硫酸钠/活性炭), 过滤, 并将在旋转式汽化器中浓缩获得的残余物从戊烷 (35 ml) 中再结晶出, 因此获得无色晶体状产物, 其熔点是 44-45°C (3.2 g, 44.7%)。

TLC: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4:1; $R_f = 0.85$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.54 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.90 (五重峰, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.73 (quintet, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H);

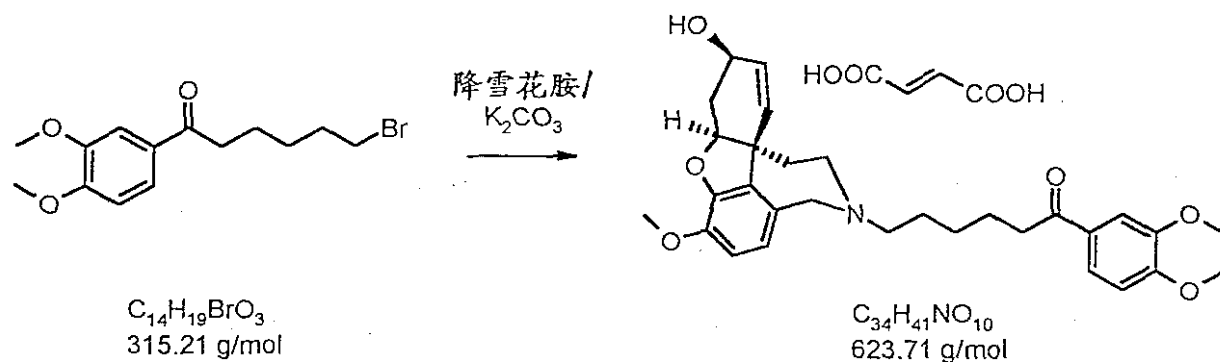
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.6 (s), 153.2 (s), 149.0 (s), 130.2 (s),

122.6 (d), 110.1 (d), 110.0 (d), 56.0 (q), 55.9 (q), 37.7 (t), 33.6 (t), 32.6 (t), 27.9 (t), 23.6 (t)

步骤 2

SPH-1497

1-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-六氢-6-羟基-3-甲氧基-6H-苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂草-11-基]己-1-酮, 富马酸盐



在沸腾温度下, 将降雪花胺 (1.00 g, 3.66 mmol)、6-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)-1-己酮 (1.15 g, 3.33 mmol) 和碳酸钾 (无水, 新研磨的, 1.15 g, 10.0 mmol) 在无水乙腈 (15 ml) 中搅拌 12 小时。

将在旋转式汽化器中去除溶剂而获得的残余物通过柱色谱法 (100 g 硅胶, 氯仿: 甲醇: 氨 = 96:3:1) 纯化, 因此获得浅黄色泡沫状产物 (1.70 g, 91%)。

根据标准规程, 转化为富马酸盐。

类似于 MT-311 和 MT-407 的制备, 转化为富马酸盐, 获得的产物是浅黄色晶体, 其熔点是 88-94°C。

TLC: $CHCl_3$: MeOH : NH_3 = 89:10:1, R_f = 0.5

微量元素 (JOS 1782):

$C_{35}H_{43}NO_{10} \cdot 0.5 H_2O$

计算值: C, 65.00; H, 6.86; N, 2.17

实测值: C, 64.81; H, 6.64; N, 2.09

^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H),

7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.81–6.66 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 4.61–4.33 (m, 2H), 4.20–3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.62–3.12 (m, 2H), 3.10–2.81 (m, 2H), 2.78–2.43 (m, 3H), 2.39–1.86 (m, 5H), 1.78–1.40 (m, 5H), 1.38–1.14 (m, 2H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 198.5 (s), 167.2 (s), 153.0 (s), 148.6 (s), 146.3 (s), 144.2 (s), 134.6 (d), 132.9 (s), 129.7 (s), 129.0 (s), 126.2 (d), 124.0 (d), 122.7 (d), 122.1 (d), 111.7 (d), 110.9 (d), 110.2 (d), 86.6 (d), 65.0 (d), 59.8 (q), 55.8 (q), 55.5 (q), 50.8 (t), 50.4 (t), 47.3 (s), 37.2 (t), 31.9 (t), 31.0 (t), 26.1 (t), 24.7 (t), 23.8 (t), 15.2 (t)