



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 401 058 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1980/94

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 491/06

(22) Anmeldetag: 21.10.1994

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1995

(45) Ausgabetag: 25. 6.1996

(56) Entgegenhaltungen:

WO 8808708A1 US 3673177A

(73) Patentinhaber:

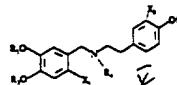
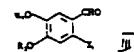
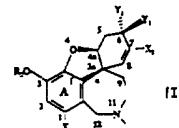
WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT M.B.H.
A-2491 NEUFELD A.D.LEITHA, BURGENLAND (AT).

(72) Erfinder:

CZOLLNER LASZLO DIPL.ING. DR.
NEUFELD, BURGENLAND (AT).
FRÖHLICH JOHANNES DIPL.ING. DR.
WIEN (AT).
JORDIS ULRICH DIPL.ING. DR.
WIEN (AT).
KÜENBURG BERNHARD DIPL.ING. DR.
WIEN (AT).

(54) VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON DERIVATEN DES 4A,5,9,10,11,12,-HEXAHYDRO-6H-BENZOFURO(3A,-3,2-EF)
(2)BENZAZEPINS

(57) Zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins (I) wird eine Verbindung (III) mit einer Verbindung (IV) zur Verbindung (V) kondensiert und reduziert. Die Verbindung (V) wird oxidativ cyclisiert und anschließend zur Verbindung (I) reduziert. Besonders geeignet ist das Verfahren für das Herstellen von Galanthamin.



AT 401 058 B

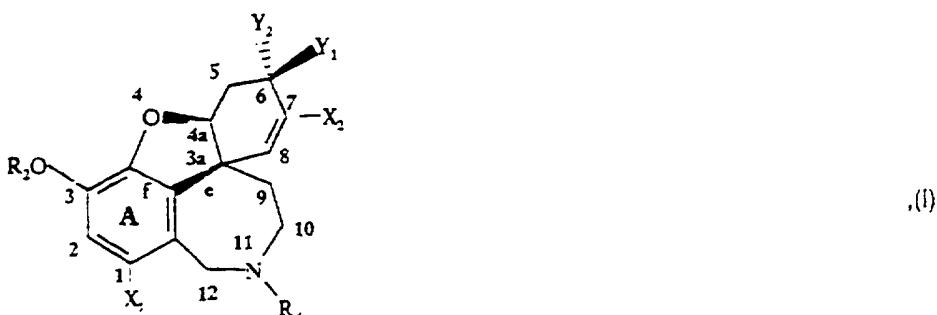
AT 401 058 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (I)

5

10

15



,(I)

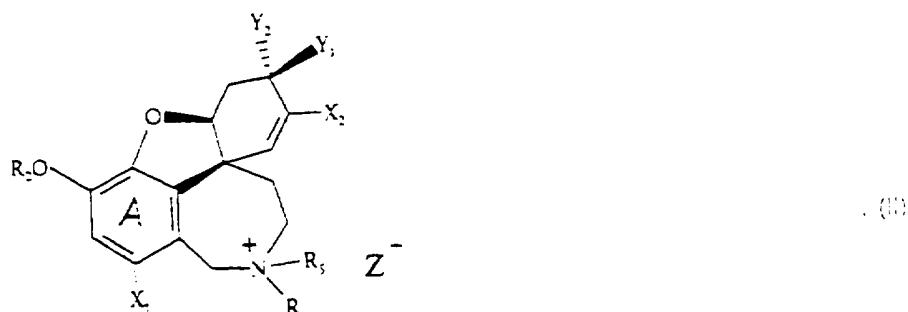
oder von Salzen derselben, worin R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 entweder gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte und gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkengruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl-, Aralkyl- oder Aryloxyalkylgruppe, dessen Alkylkette gegebenenfalls verzweigt und dessen aromatischer Kern gegebenenfalls substituiert ist, eine Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aryloxyalkylgruppe, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, sowie $Y_1, Y_2 = O$ (Keton), bedeutet

worin A einen Benzolkern bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkengruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkoxygruppe, durch Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch mehrere gleiche oder unterschiedliche Halogene, wenigstens eine durch ein Halogen oder durch mehrere gleichen oder unterschiedliche Halogene substituierte Alkylgruppe, wie Chlormethyl und Trifluormethyl, wenigstens eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe und/oder wenigstens eine Hydroxygruppe, primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe Nitrogruppe, Nitrilgruppe, Alkylaminogruppe, Arylaminogruppe, Aldehydgruppe, Carbonsäuregruppe, sämtliche Derivate der Carbonsäuregruppe, wie Ester, Amide, Halogenide, substituiert ist.

Sie betrifft weiters ein Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (II)

40

45



50 worin R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 sowie A die oben bei Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben. Z^- ein organisches Anion einer pharmazeutisch verwendbaren Säure, wie Tartrat, Lactat, Citrat, Acetat, Maleinat oder ein anorganisches Anion, wie Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat, Chlorat, Wasserstoff, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe eine Arylgruppe oder eine in der Alkylkette gegebenenfalls verzweigte Aralkylgruppe bedeutet.

55 Bevorzugte Bedeutungen der Substituenten R_1-R_6 , $X_{1,2}$, $Y_{1,2}$ sind

R_1 , R_2 , R_3 , R_6 :Wasserstoff, unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl oder jede Kombination dieser Reste

X₁, X₂:H, F, Cl, Br, J-, t-Butyl sowie jede Kombination,
Y₁, Y₂:H, O-R₆, sowie Y₁ und Y₂ = O,
R₄, R₅ = wie R₁, R₂, R₃, R₆, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl,
5 Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl.

Aus der WO 88/08 708 ist es bekannt Galanthamin durch Demethylierung und gewünschtenfalls nachfolgende Alkylierung in Derivate des Galanthamins überzuführen. In der WO 88/08 708 wird auch vorgeschlagen Galanthaminderivate, die durch eine gegebenenfalls substituierte Mercaptangruppe substituiert sind, dadurch herzustellen, daß die Hydroxygruppe des Galanthamins durch Umsetzen mit Dialkylthiocarbonylchlorid in eine O-Aryldialkylthiocarbamatgruppe umgewandelt wird, worauf die Verbindung zu S-Arylthioalkylthiocarbamat pyrolysiert und abschließend zu einem Arylmercaptan hydrolysiert wird.
10

Schließlich wird in der WO 88/08 708 vorgeschlagen, Galanthaminderivate dadurch zu erhalten, daß ein Amid mit der auf Seite 23 der WO 88/08 708 wiedergegebenen Formel durch elektrochemische Oxidation nach dem in der US-A-4 92 862A beschriebenen Verfahren zykliert wird.

15 Die US 3 673 177A beschreibt neue, substituierte 4-(Anilinomethylen)-3-galanthamaninone und Verfahren wie diese hergestellt werden können. Das in der US 3 673 177 beschriebene Verfahren geht von 3-Galanthamaninonen (Narwedin) aus und umfaßt das Umsetzen mit Ethylformiat in Gegenwart eines Alkalialkoxides, worauf das erhaltene Enolat mit einem aromatischen Amin entweder in Eisessig oder im sauren Milieu in Ethanol zum gewünschten 4-(Anilinomethylen)-3-galanthamaninon umgesetzt wird.

20 Galanthamin ist ein vorwiegend in Pflanzen vom Typus Amaryllidaceae vorkommendes, Alkaloid mit hoher pharmakologischer Aktivität. Hervorzuheben ist insbesondere seine Wirkung als selektiver Acetylcholinesterase Inhibitor und die damit im Zusammenhang stehende Anwendung bei Alzheimer Erkrankungen. Bisher wird Galanthamin in Mengen von wenigen kg jährlich zu einem Preis von über 30.000 US\$/kg aus dem kaukasischen Schneeglöckchen Galanthus Woronoyi isoliert. Seit Ende der sechziger Jahre sind 25 Galanthaminsynthesen im Prinzip bekannt, wobei allerdings lange, unwirtschaftliche Reaktionswege mit schlechten Gesamtausbeuten verwendet wurden.

Die Synthese einiger Verbindungen der oben wiedergegebenen allgemeinen Formeln (I) und (II) ist an sich bekannt und in der Literatur beschrieben. So wurde N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-methyl-4-hydroxy-phenylethylamin mit Hilfe von verschiedenen Oxidationsmitteln zu Narwederivaten (Narwedin ist 30 der Vorläufer zum Galanthamin, besitzt aber bereits die dem Galanthamin eigene Ringstruktur) oxidativ cyclisiert [Lit. 1-2], wobei die Ausbeuten in der Regel unter 1% der Theorie lagen. Damit konnte zwar die Struktur bewiesen, jedoch Galanthamin nicht in pharmazeutisch interessanten kg-Mengen hergestellt werden.

Optimierte Verfahren (vor allem Kometani, Lit. 3-7,22) beschrieben diesen Ringschluß an N-Methylbenzamid- bzw. Phenylacetamid-Derivaten in Ausbeuten bis 40%, wobei jedoch die schlechten Gesamtausbeuten eine industrielle Nutzung unmöglich machen. Weiters finden sich in der Literatur die Cyclisierung von N,N-disubstituierten Phenylethylamin-Derivaten (Lit. 8) sowie elektrochemische (Lit. 9-12), mikrobiologische, enzymatische (Lit. 8) sowie biomimetische Methoden (Lit. 14-15). In Lit. 23 wird die Herstellung von Narwedin aus Isovanillin in 44% Gesamtausbeute beschrieben, wobei jedoch die Verwendung von äquimolaren Mengen Palladium sowie Tantumtrifluoroacetat diese Synthese unwirtschaftlich machen. Auf diesem Weg (Lit. 23) gewonnenes (+/-) Narwedin wird in Lit. 24 an gewünschtem (-) Narwedin angereichert und mit L-Selektride in guter Ausbeute in Galanthamin übergeführt.

In Lit. 8 wird eine Synthese vorgeschlagen, in der die oxidative Cyclisierung mit 21% beschrieben ist, jedoch fehlt die Trennung der Enantiomeren. Bekannt ist auch die Reduktion von Bromnarwedin mit LiAlH₄ in 45 THF unter Bildung eines 53:31 Diastereomerengemisches von (+/-) Galanthamin und (+/-) Epigalanthamin.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Syntheseverfahren zu entwickeln, durch welches größere Mengen der Titelsubstanzen auf reproduzierbare Art und Weise und in verbesserten Ausbeuten sowohl der Einzelschritte als auch der Gesamtausbeute hergestellt werden können.

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Erfindung durch die Verfahren nach Anspruch 1 und 2, wobei die 50 Unteransprüche bevorzugte und vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung zum Gegenstand haben. Insbesondere haben sich die folgenden Maßnahmen der Erfindung als vorteilhaft erwiesen:

Ersatz halogenierter Lösungsmittel, z.B. Chloroform, durch Toluol. Halogenierte Lösungsmittel werden heutzutage aufgrund der Giftigkeit, der Schwierigkeiten bei der Entsorgung und der ökologischen Bedenlichkeit kaum mehr als technisches Lösungsmittel eingesetzt. Toluol hingegen weist diese Nachteile nicht 55 auf.

Die Aufarbeitung durch Extraktion benötigt organische Lösungsmittel. Mit der Erfindung können die Aufarbeitungen der meisten Stufen so optimiert werden, daß das Reaktionsprodukt zumeist in kristalliner Form aus der Lösung gewonnen werden kann. So können chromatographische Reinigungsstufen oder

Extraktionen großteils vermieden werden.

Weiters können bei der Erfindung durch Verbesserung der Parameter die Ausbeuten in einem sehr engen Bereich reproduziert, sowie die Reinheit der Hauptprodukte und der Anteil an Nebenprodukten nach diesen Reaktionen definiert werden. Mit den Verfahren der Erfindung sind verbesserte und reproduzierbare

- 5 Ausbeuten der Einzelstufen und der Gesamtausbeute möglich. Die Erfindung stellt unter anderem ein Verfahren zur Verfügung, bei dem Bromformylnarwedin mit Reduktionsmitteln reduziert wird. Als Reduktionsmittel kann L-Selektride verwendet werden, wobei die Reduktion diastereoselektiv zu N-Demethylbromgalanthamin in hoher Ausbeute (z.B. 85%) führt, welches durch N-Methylierung nach Eschweiler-Clark und Debromierung in (\pm) Galanthamin übergeführt werden kann. Bei diesem Verfahren konnte im Reaktionsprodukt (+/-) Epigalanthamin mit chromatographischen Methoden nicht nachgewiesen werden. Galanthamin und Galanthaminderivate können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in technischem Maßstab über in der Literatur nicht beschriebene Intermediate (siehe die in den Ansprüchen 64 bis 67 genannten Verbindungen) hergestellt werden.

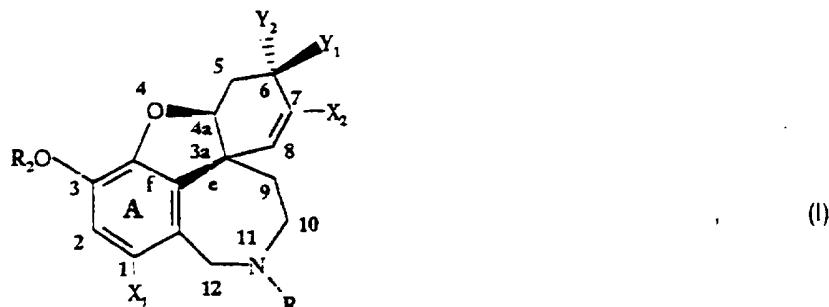
- 10 15 Die Verfahren der vorliegenden Erfindung, die bezüglich Ausbeute und Reinheit der erhaltenen Produkte verglichen mit dem Stand der Technik wesentlich verbessert und im technischen Maßstab durchführbar sind, können beispielhaft wie folgt wiedergegeben werden:

Zur Synthese von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepines der allgemeinen Formel (I)

20

25

30



oder von Salzen derselben, worin R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 entweder gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte und gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkengruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl-, Aralkyl- oder Aryloxyalkylgruppe, dessen Alkylkette gegebenenfalls verzweigt und dessen aromatischer Kern gegebenenfalls substituiert ist, eine Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, sowie $Y_1, Y_2 = O$ (Keton), bedeutet

worin A einen Benzolkern bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkengruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkoxygruppe, durch Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch mehrere gleiche oder unterschiedliche Halogene, wenigstens eine durch ein Halogen oder durch mehrere gleichen oder unterschiedliche Halogene substituierte Alkylgruppe, wie Chlormethyl und Trifluormethyl, wenigstens eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe, wenigstens eine Hydroxygruppe, primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe, Nitrogruppe, Nitrilgruppe, Alkylaminogruppe oder Arylaminogruppe, Aldehydgruppe, Carbonsäuregruppe und sämtliche Derivate der Carbonsäuregruppe, wie Ester, Amide, Halogenide, substituiert ist. wird ein einen Kondensationsschritt mit anschließender Reduktion, eine N-Formylierung oder Einführen einer N-Schutzgruppe, eine Bromierung (die auch bereits auf der Stufe des Isovanillins gemäß Gesamtformelschema durchgeführt werden kann), eine oxidative Cyclisierung, eine Reduktion, je nach der Art des Reduktionsmittels auch noch eine N-Methylierung und Debromierung, sowie eine Trennung der optischen Isomeren enthaltendes Verfahren angewendet. Einzelne der genannten Verfahrensschritte können bei Bedarf auch entfallen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ebenfalls die Herstellung von Salzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Salze mit organischen und anorganischen Säuren, z.B.:

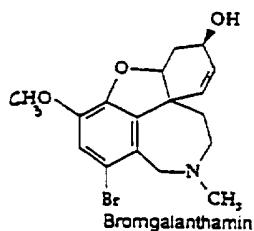
AT 401 058 B

von Mineralsäuren, wie Chlor- und Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, Perchlor-säure, oder pharmazeutisch unbedenklichen organischen Säuren, wie Milchsäure, substituierte und nicht-substituierte Weinsäure, Essigsäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, β -Naphthoësäure, Adipin-säure usw. übergeführt werden.

5 Die Verfahren der Erfindung führten teilweise zu neuen Verbindungen. Zu den neuen Verbindungen gehören:

Bromgalanthamin der Formel

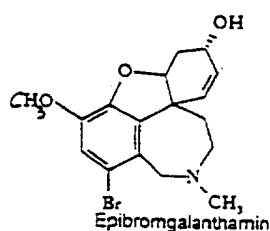
10



15

20 Epibromgalanthamin der Formel

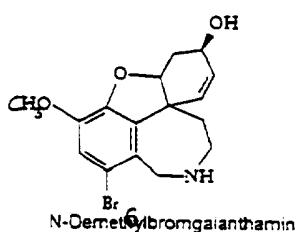
25



30

N-Demethylbromgalanthamin der Formel

35

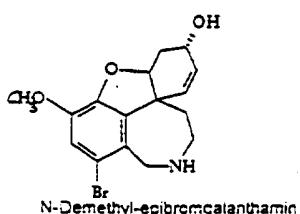


40

und

45 N-Demethyl-epibromgalanthamin der Formel

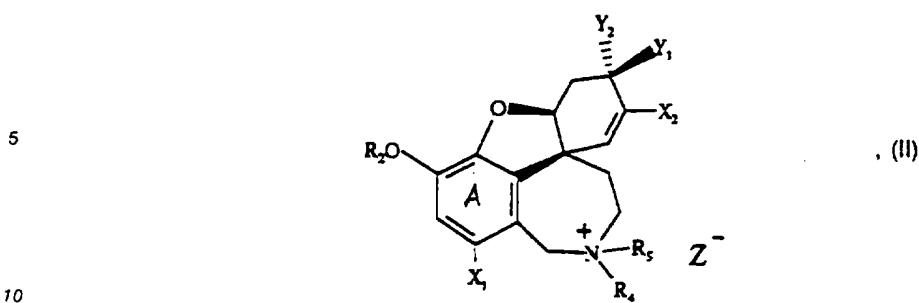
50



55

Die Herstellung von Salzen der substituierten Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro-[3a,3,2-ef]benzazepins der allgemeinen Formel (II)

AT 401 058 B

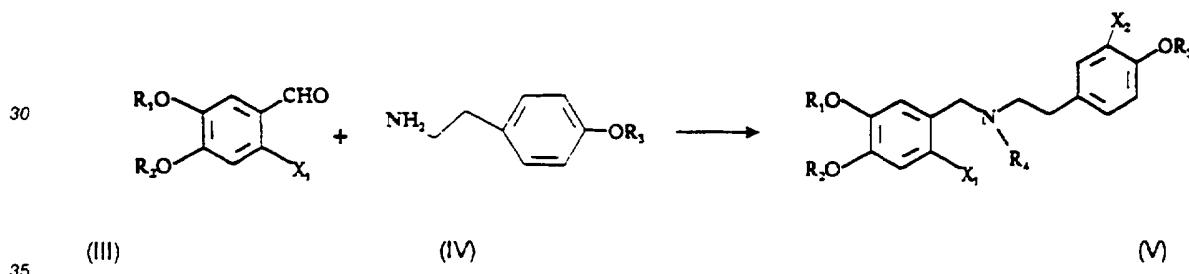


in der R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 sowie A die oben bei Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und Z^- ein organisches Anion einer pharmazeutisch verwendbaren Saure, wie Tartrat, Lactat, Citrat, Acetat, Maleinat usw., oder ein anorganisches Anion, wie ein Fluor-, Chlor-, Brom oder Jodanion, ein Sulphat- oder Phosphonat- oder Chloratanion ist, R_5 ein Wasserstoffatom, ein niederer, linearer oder nichtlinearer Alkylrest oder ein in der Alkylkette verzweigter oder nichtverzweigter Arylrest ist, nach dem oben beispielhaft beschriebenen Verfahren ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen und deren Salze weisen mindestens zwei asymmetrische Zentren auf und treten daher in mehreren stereoisomeren Formen auf. Die Erfindung beinhaltet auch die Trennung der entstehenden Diastereomeren bzw. Racemate in die optisch reinen Antipoden sowie deren Mischungen.

Die oben genannten Schritte können allgemein und beispielhaft wie folgt ausgeführt werden:

25 1. Kondensation und Reduktion.



Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (II) werden substituierte Derivate der allgemeinen Formel (V) mit $R_4 = H$ hergestellt, indem eine Substanz der allgemeinen Formel (III) (wobei R_1 , R_2 = Wasserstoff, ein niederes lineares oder nichtlineares Alkyl oder ein in der Alkylkette verzweigtes oder nichtverzweigtes Aryl bzw. Aralkyl sowie Alkyl-Carbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl, oder gemeinsame ($R_1 = R_2 = -CH_2-$) Alkylgruppe oder eine Kombination dieser Reste ist, $X_1 = H$, Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl) mit Tyramin oder substituiertem Tyramin (R_3 = Wasserstoffatom, ein niederes lineares oder nichtlineares Alkyl oder ein in der Alkylkette verzweigtes oder nichtverzweigtes Aryl oder Aralkyl sowie Alkyl-Carbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl) kondensiert wird. Dabei kann so vorgegangen werden:

Eine äquimolare Lösung von (III) und (IV) in Toluol, Xylol oder Benzol oder Mischungen dieser Lösungsmittel mit höheren Alkoholen, vorwiegend Toluol mit n-Butanol in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, vorwiegend 1:1, in Konzentrationen von 1-30%, wird bei Rückflußtemperatur umgesetzt und Wasser abgeschieden. Das Lösungsmittel wird anschließend durch Destillation abgetrennt und zu >95% rückgewonnen, der Rückstand in Alkohol, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, Methylglykol, Ethylglykol, Wasser, Eisessig, oder Mischungen dieser Lösungsmittel, vorwiegend Methanol, in Konzentrationen von 1-30% gelöst und durch portionsweise Zugabe von 0,6 bis 5 Äquivalenten, vorzugsweise von 0,65 bis 0,7 Äquivalenten von Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, LiAlH₄ sowie Mischungen aus diesen, vorwiegend aber Natriumborhydrid als Pulver oder Granulat bei Temperaturen von -30 bis Rückflußtemperatur reduziert. Das Kondensationsprodukt (V) wird in Ausbeuten von 80 bis 85% als erste Fraktion durch Filtration aus der alkoholischen Lösung abfiltriert. Aufarbeiten der alkoholischen Lösung durch Destillation auf 15 bis 30% des Volumens und Filtration der 2. Fraktion erhöht die Ausbeute auf 90 bis 95% d.Th.. Alternativ kann die Reaktionslösung auf Wasser gegossen werden, wobei

AT 401 058 B

kristallines Produkt (V) ausfällt und nach Absaugen und Trocknen in Ausbeute bis zu 95% erhalten wird.

2. N-Formylierung bzw. N-Schutzgruppe:

5 Ausgangsverbindungen für die oxidative Cyclisierung der Formel (V) mit $R_4 = \text{Formyl}$, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl werden durch Umsetzung der Verbindungen (V) mit $R_4 = \text{H}$ mit den entsprechenden Säuren, Estern, Anhydriden, Halogeniden, Aziden, Carbonaten oder anderen reaktiven
10 Derivaten dieser Schutzgruppen hergestellt.

15 Insbesondere kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit $R_4 = \text{H}$ in Lösungsmitteln wie THF, Dioxan, DMF, Toluol, Xylol bzw. allen Mischungen dieser Lösungsmittel mit der äquimolaren bis 50-fach molaren Menge Ethylformiat und katalytischen Mengen Armeisensäure (0,001 bis 1 Äquivalente) bei Temperaturen von 0 bis Rückflußtemperatur zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit $R_4 = \text{CHO}$ umgesetzt werden. Die Lösungsmittel werden in diesem Verfahren durch Vakuumdestillation entfernt, der Destillationsrückstand durch portionsweise Zugabe von Wasser und Eis kristallisiert und das Produkt durch Filtration in Ausbeuten von >90% bei einem Gehalt von >95% gewonnen.

3. Bromierung:

20 Wenn in Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit $R_1, R_2, R_3 = \text{ein niedriges nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, } X_1, X_2 = \text{H, } R_4 = \text{Formyl}$, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl mit einem Gehalt von 90 bis 100% in Lösungsmittelmischungen halogenierter Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid mit Alkoholen (Methanol, Ethanol, Methylglycol, Ethylglycol, Ethylenglycol, n-Propanol, i-Propanol) in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, vorzugsweise 3:2 bis 2:3, sowie aus reinen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Methylglycol, Ethylglykol, Etylenglykol, n-Propanol, i-Propanol) und deren Mischungen untereinander, vorzugsweise
25 Ethanol/Methylglykol, in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, vorzugsweise 3:2 bis 2:3 mit Wasseranteilen von 0 bis 5%, vorzugsweise 0 bis 0,2%, bei einer Temperatur von -80 bis +60 °C, vorzugsweise -40 bis 0 °C, in einer Konzentration von 0,5 g bis 20g/100 ml Lösungsmittel mit 1,0 bis 3,0, vorzugsweise 1,4 bis 1,7 Äquivalenten eines Bromreagens umgesetzt wird, welches durch Zugabe von elementarem Brom in die angegebenen Lösungsmittel in eine Konzentration von 1 bis 90%, vorzugsweise 2 bis 10%, erhalten wird,
30 35 mit Zugabezeiten des Bromreagens von 10 min bis 4 Stunden, vorzugsweise 15 bis 30 min. Nach einer Reaktionszeit von 0,5 bis 24 Stunden, vorzugsweise 30 bis 60 min, erhält man nach Aufarbeiten (Einengen durch Destillation auf 10 bis 25% des Volumens und Gießen auf die 10- bis 50-fache Menge Eiswasser, Filtration und Trocknen) Ausbeuten von 90 bis 96% d.Th. des Produktes der Formel (V) mit $X_1 = \text{Br}$ bei einem Gehalt von 80 bis 82% d.Th..

40 Herstellung des Intermediates (V) mit $X_1 = \text{Br}, R_4 = \text{CHO}$ bzw. mehrfach bromierter Intermediate:

Weg 1 (s.S. 11, Gesamtformelschema). Wird Intermediat (V) mit $X_1, X_2 = \text{H}$ und $R_4 = \text{CHO}$ entsprechend der angegebenen optimierten Arbeitsvorschriften bromiert, so werden 82% Produkt, 6% Edukt, 8% Nebenprodukt mit $X_2 = \text{Br}$ und 5% höherbromierte Produkte erhalten. (HPLC, Lichrosorb RP 18, 5 μ, 300/4 mm, Laufmittel MeOH/H₂O 6:4 bei 280 nm). Wird die Bromierungsmethode verändert, ändern sich auch die
45 Verhältnisse der angegebenen Produkte (zumeist bildet sich ein größerer Anteil an höherbromierten Produkten). Nach der oxidativen Cyclisierung konnte neben dem gewünschten Produkt der allgemeinen Formel (I) mit $X_1 = \text{Br}, R_4 = \text{CHO}$ und $Y_1 = Y_2 = \text{O}$ auch das Produkt der allgemeinen Formel (I) mit $X_1 = X_2 = \text{Br}, R_4 = \text{CHO}, Y_1 = Y_2 = \text{O}$ in Ausbeuten entsprechend der Vorstufe nachgewiesen (HPLC, Lichrosorb Si 60, 10 μ, 300/4 mm, Laufmittel: CHCl₃/MeOH 95:5 bei 254 nm) und mittels präp. Chromatographie
50 (Kieselgel 60, CHCl₃:MeOH 1-5%) isoliert werden. Nach der Reduktion mit L-Selektride oder mit anderen Reduktionsmitteln wird höherbromiertes Narwedin ($X_1 = X_2 = \text{Br}$) entweder ebenfalls zu Galanthamin reduziert oder durch préparative Chromatographie abgetrennt.

Weg 2: (s.S. 11, Gesamtformelschema). Ausgehend von 6-Brom-isovanillin kann durch Kondensation und N-Formylierung Intermediat (V) mit $X_1 = \text{Br}, R_4 = \text{CHO}$ ohne höherbromierte Nebenprodukte dargestellt
55 werden.

AT 401 058 B

4. Oxidative Cyclisierung:

Zur oxidativen Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit $R_2 = \text{Wasserstoff}$, ein niederes lineares oder nichtlineares Alkyl oder ein in der Alkylkette verzweigtes oder nichtverzweigtes Aryl bzw. Aralkyl sowie Alkyl-Carbonyl, Arylcarbonal und Aralkyl-carbonyl oder eine Kombination dieser Reste $X_1 = \text{H}$, Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl, $R_4 = \text{Formyl}$, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nich verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, $R_3 = \text{Wasserstoff}$ zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit R_2 , R_4 , $X_1 = \text{wie oben}$, Y_1 , $Y_2 = \text{O} (\text{Keton})$ und $X_2 = \text{H}$, Br wird in Lösungsmitteln, wie Chloroform, Methylenglyclid, Ethylacetat, THF, Dioxan, Eisessig, Wasser, deren Mischungen mit Alkoholen (Methanol, Ethanol, Methylglykol, Ethylglykol, Ethylenglykol, n-Propanol, i-Propanol) in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, sowie Toluol, Xylol, Benzol, vorwiegend Xylol und Toluol in einer Konzentration von 0,05 g bis 10 g/100 ml Lösungsmittel mit Basen, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, NaOH, KOH, Pyridin, vorzugsweise Kaliumcarbonat, in einer Konzentration von 0,1% bis gesättigte Lösungen, vorwiegend 5 bis 20% und Oxidationsmitteln, wie Pb(OAc)_4 , KMnO_4 , FeCl_3 , Kaliumferricyanid, H_2O_2 , vorzugsweise Kaliumferricyanid, 4-10 Äquivalente, vorzugsweise 5,5-6 Äquivalente, allenfalls unter Zugabe von Phasentransferkatalysatoren wie Aliquat oder Kronenether sowie Ascorbinsäure, CuCl oder Trifluoressigsäure bei einer Temperatur von -40 °C bis Rückflußtemperatur, vorwiegend 50 bis 80 °C, und durch rasche oder portionsweise Zugabe des Eduktes als Feststoff, als Lösung oder als Suspension in einem Lösungsmittel, vorzugsweise als Feststoff, bei einer Reaktionszeit von 10 min bis 72 Stunden, vorwiegend 15 bis 45 min unter heftigem, mechanischem Rühren, vorzugsweise in Form eines Rührwerks und eines zusätzlichen Homogenisators, allenfalls unter Inertgas wie N_2 , CO_2 , Argon, vorwiegend Argon, umgesetzt. Aufarbeitung durch Filtration, Phasentrennung und Vakuumdestillation der Toluolphase ergibt das Rohprodukt in Ausbeuten von 5 bis 65%, aus welchen durch Reinigung der Zylkisierungsprodukte Ausbeuten von 5 bis 50% erhalten werden.

5. Reduktion:

Zur Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der R_2 ein niedriges nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, X_1, X_2 Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl, $Y_1, Y_2 = \text{O}$, R_4 Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl und $Y_1, Y_2 = \text{O}$ bedeutet, (Brom-Narwedintyp) mit Hydridreagentien wie DiBAL-H, DiBAL-H/ ZnCl_2 , Al-isopropylat, Red-Al, K-Selektride, L-Selektride, KS-Selektride, LS-Selektride, Li-tri-t-Butoxy-AIH, Li-tri-ethoxy-AIH, 9-BBN, Superhydride, NaBH_4 , $\text{Zn(BH}_4)_2$, AlH_3 AlCl_2H oder jede Kombination dieser Reduktionsmittel kann in der Weise gearbeitet werden, daß durch Zugabe des Reduktionsmittels in äquimolaren Mengen oder im Überschuß zum Ausgangsprodukt oder inverse Zugabe des Ausgangsproduktes zum Reduktionsmittel in einem inertem Lösungsmittel wie Diethylether, THF, Dioxan, Toluol, Xylol, Benzol bei Temperaturen von -50 °C bis Rückflußtemperatur reduziert wird. Nach alkalischer (vorwiegend NH_4OH) bzw. saurer (vorwiegend 2n HCl) Aufarbeitung und anschließender Extraktion mit Lösungsmitteln wie Toluol, Xylol, Benzol, Ethylacetat, Ether, Chloform oder Methylenglyclid wird das Rohprodukt über chromatographische Verfahren gereinigt und bei Bedarf die Diastereomeren isoliert oder die Rohprodukte direkt weiter umgesetzt.

Insbesondere wird durch Reduktion von Brom-N-Formylnarwedin (im Gegensatz zu Lit. 24, wo Narwedin verwendet wird) mit L-Selektride oder K-Selektride diastereoselektiv N-Demethylbromgalanthamin in Ausbeuten von 70-85% d.Th. nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten. Es konnte mit chromatographischen Methoden kein Epi-N-Demethylbromgalanthamin nachgewiesen werden.

N-Demethylbromgalanthamin wird durch N-Methylierung, beispielsweise durch 10-minütiges bis mehrstündiges Aufkochen in 5- bis 50-fachem Überschuß an Ameisensäure und wässriger Formaldehydlösung in Ausbeuten von 80-90% d.Th. in Bromgalanthamin übergeführt.

Bromgalanthamin wird beispielsweise durch 1- bis 12-stündiges Erwärmen auf Rückflußtemperatur mit einem 5- bis 50-fachen molaren Überschuß an Ameisensäure und Triethylamin in Gegenwart von 0,1 bis 15% Palladium-Aktivkohle Katalysators unter Abspaltung von Brom in Galanthamin übergeführt. Ausbeute: 70 bis 80% d.Th.: Die Reaktionsstufen können auch ohne Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt werden.

Durch Reduktion des Eduktes mit Li-tri-t-Butoxy-AIH wird ein Gemisch von N-Demethylbromgalanthamin und Epi-N-demethylbromgalanthamin im Verhältnis ca. 1:1 erhalten.

Reduktion mit DiBAL-H ergibt 43% Bromgalanthamin und 41% Epibrom-galanthamin.

AT 401 058 B

Reduktion mit Li-AlH₄/wasserfreie H₂SO₄ ergibt ebenfalls Bromgalanthamin und Epibromgalanthamin im Verhältnis ca. 3:1.

Bei der Reduktion kann wie nachstehend beispielsweise angegeben gearbeitet werden:

Zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mir R₂ = Alkyl, X₁ = Br, R₄ = CHO, X₂ =

- 5 H, Y₁, Y₂ = O (Keton) wird das Edukt in einem Lösungsmittel wie THF, Dioxan oder anderen Ethern, vorwiegend THF, in Konzentrationen von 0,1 bis 20 g/100 ml durch Erwärmen gelöst. Dann wird bei einer Temperatur von -50 °C bis Rückflußtemperatur, vorwiegend 0-20 °C 3 bis 5, vorwiegend 3,5 Äquivalente L-Selektride vorwiegend als 1 molare Lösung in THF zugegeben und die Reaktion bei 0-20 °C 20 min bis 48 Stunden, vorwiegend 1 Stunde gerührt. Der mit dem Reduktionsmittel gebildete Komplex wird durch
- 10 Zugabe von Wasser und Ammoniumhydroxid zerstört und überschüssiges organisches Lösungsmittel im Vakuum unter Erwärmen auf maximal 30 °C abgedampft. Extraktion mit Lösungsmitteln wie Ether (z.B. Diethylether), Ethylacetat, Butylacetat, Chloform, Methylchlorid, Toluol, Benzol oder Xylol ergibt N-Demethylbromgalanthamin in Rohausbeuten von 90 bis 100% d.Th..

- Zur Monomethylierung von N-Demethylbromgalanthamin wird eine Lösung von N-Demethylbromgalanthamin in einem 5- bis 30-fachen molaren Überschuß an Ameisensäure und wässriger Formaldehydlösung (37%) mit oder ohne organisches Lösungsmittel 10 min bis 2 Stunden, vorwiegend 15 bis 20 min auf Rückflußtemperatur erwärmt.

- Zur Debromierung von Bromgalanthamin oder Epibromgalanthamin wird das Brom - bzw. Epibromgalanthamin in einem 5- bis 50-fachen molaren Überschuß von Ameisensäure und Triethylamin mit oder ohne organisches Lösungsmittel in Gegenwart von 0,1 bis 15% Palladium-Aktivkohle Katalysators 1 bis 12 Stunden, vorwiegend 2,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt.

- Zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 mit R₂ = Alkyl, X₁ = Br, R₄ = CHO, X₂ = H, Y₁, Y₂ = O (Keton), wird das Edukt in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Xylol, vorwiegend Toluol in einer Konzentration von 0,1 bis 20 g/100 ml suspendiert und bei einer Temperatur von -50 °C bis Rückflußtemperatur, vorwiegend 0 bis 20 °C 3 bis 5, vorwiegend 3,5 Äquivalente DiBAL-H als vorwiegend 1,5 molare Lösung in Toluol zugetropft. Nun wird 20 min bis 12 Stunden, vorwiegend 30 min bis 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, der gebildete Komplex mit Wasser und Ammoniumhydroxid zerstört, mit Toluol extrahiert und das Rohprodukt (90 bis 100% d.Th.) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Aceton/Hexan 1:1) in 43% Bromgalanthamin und 41% Epibromgalanthamin erhalten.

6. Trennung der optischen Isomeren:

- Um chirale 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine der allgemeinen Formel (I), (Y₁ = H, OH; Y₂ = H, OH) in der A, R₂, R₄, X₁ und X₂ die anfangs angegebene Bedeutung haben, in die enantiomerenreinen Antipoden zu trennen, kann eine fraktionierte Kristallisation angewendet werden. Die Trennung der (+) und (-) Isomeren der Narwedintyp-Verbindungen durch fraktionierte Kristallisation erfolgt in der Weise, daß eine Lösung oder Suspension des optischen Isomerengemisches in der 5- bis 50-fachen Menge eines Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Aceton oder Mischungen dieser Lösungsmittel, vorwiegend Methanol, mit der äquimolaren Menge oder einem Überschuß einer chiralen Säure (unsubstituierte, einfach oder mehrfach substituierte + oder - Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, α-Methoxyphenylsäure, Kamfersulfonsäuren sowie deren Derivate, vorzugsweise Di-p-tolyl (+) Weinsäure), die in einem der oben genannten Lösungsmittel gelöst ist, zugegeben wird oder vorgelegt - und die Lösung oder Suspension des optischen Isomerengemisches zugegeben wird, daß die Lösung mit aus dem natürlichen (-) Galanthaminderivaten und chiralen organischen Säuren, wie Di-p-tolyl (+) Weinsäure, hergestellten Kristallen eingemischt wird und bei -40 bis +20 °C, vorzugsweise 0 °C 2 bis 24 Stunden oder länger stehengelassen wird, daß die gebildeten Kristalle filtriert und getrocknet werden, anschließend mit Überschuß NH₄OH versetzt und mit organischem Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylchlorid, Ethylacetat, Butylacetat, Diethylether, t-Butylmethylether, Dibutylether, Petrolether, Xylol, Benzol, Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln extrahiert und durch Destillation des Lösungsmittels das entsprechende (-) Galanthamin-Derivat isoliert wird.

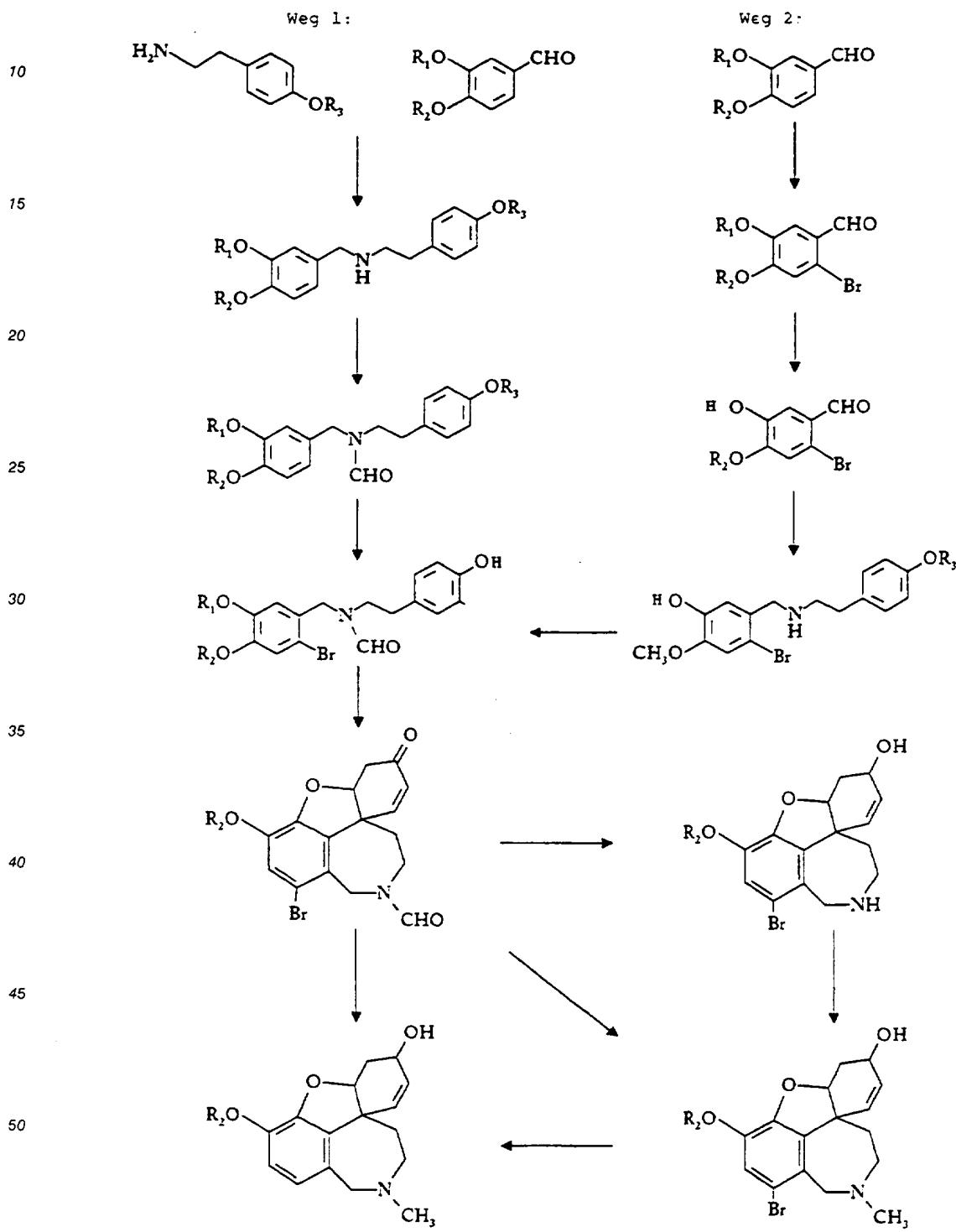
- In diesem Verfahren ergibt Einengen der Mutterlauge, Aufnehmen im Überschuß NH₄OH, Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel (wie oben angegeben) und Eindampfen weitere Fraktionen von Galanthamin, aus dem in analoger Weise zu oben mit Hilfe chiraler organischer Säuren, wie z.B. Di-p-tolyl (-) Weinsäure die (+) Galanthamin-derivate gewonnen werden können.

Die nach der Erfindung erhaltenen Produkte können durch ein in der Chemie übliches Verfahren gereinigt werden, beispielsweise fraktionierte Destillation, Kristallisation oder Chromatographie.

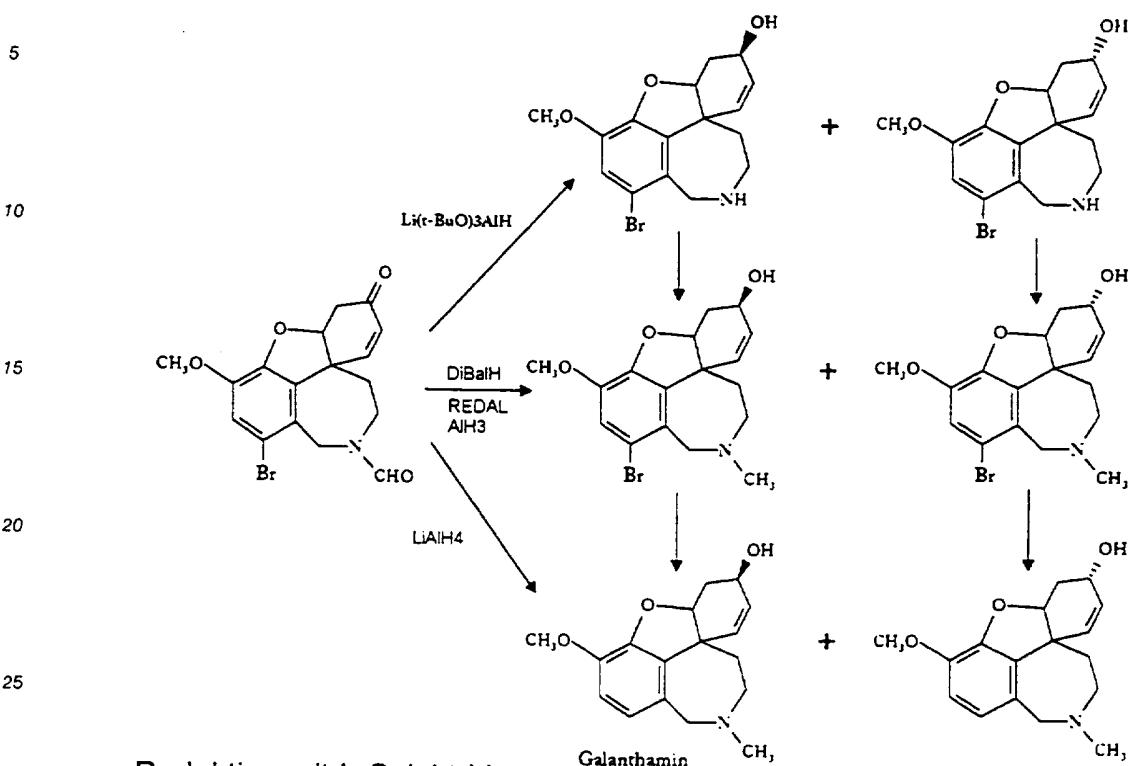
Nachstehend werden Reaktionsschemata der erfindungsgemäßen Verfahren wiedergegeben und im Anschluß daran wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert:

5

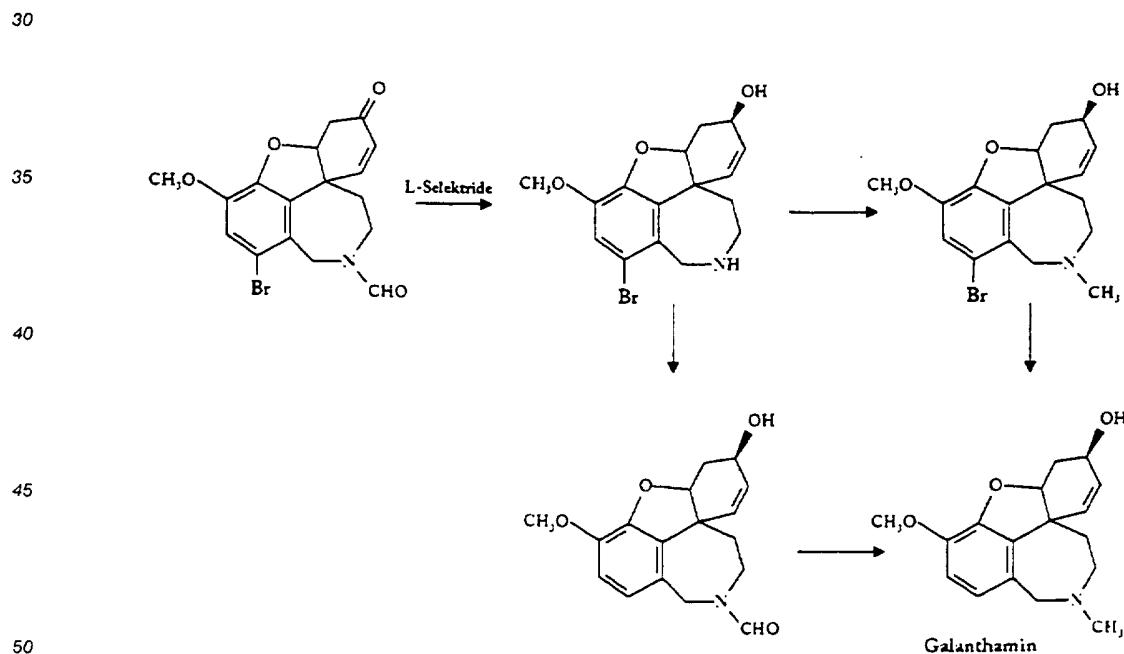
Gesamtreaktionsschema



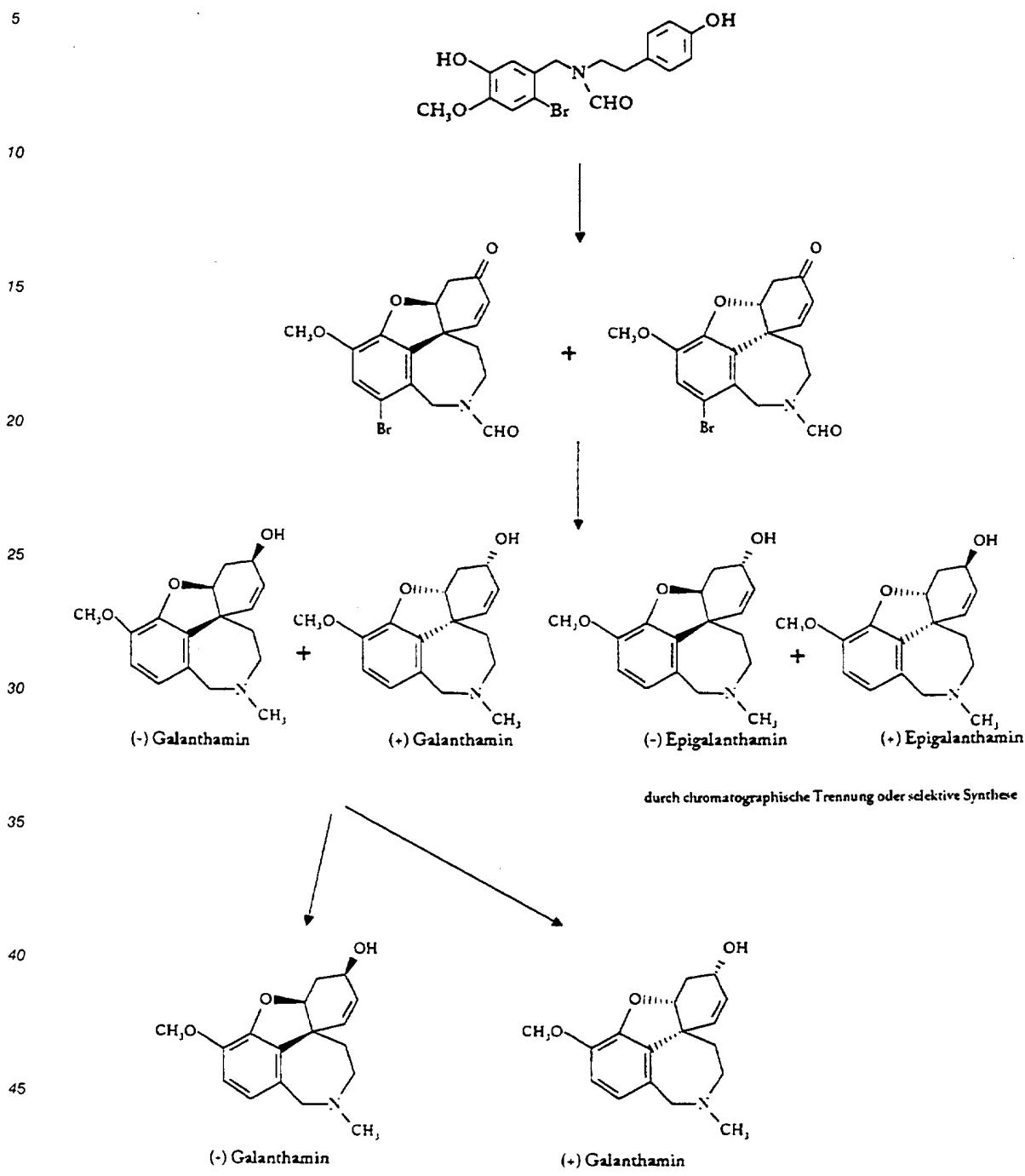
Reduktionen von Bromnarwedin - Übersicht



Reduktion mit L-Selektride



Chirale Trennung von Galanthamin



AT 401 058 B

Beispiel 1:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin

- 5 (allgemeine Formel (V) mit: R₁ = R₃ = R₄ = X₁ = X₂ = H, R₂ = Me)

In einem gläsernen 5 l Doppelmantelgefäß werden 217,5 g (1,43 Mol) Isovanillin und 200 g (1,45 Mol) Tyramin in 2,5 l Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 4 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 2,5 l Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 25 g NaBH₄ (0,66 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 °C 4 Stunden gerührt, der ausgefallene Niederschlag filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

10 Ausbeute: 332,3 g (85,1%)

Schmelzpunkt: 176-178 °C

Molgewicht: C₁₆H₁₉NO₃ : 273,32

15

Beispiel 2:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(6-brom-3,4-dimethoxy)benzylamin

- 20 (allgemeine Formel (V) mit R₃ = R₄ = X₂ = H, R₁ = R₂ = Me, X₁ = Br)

In einen 100 ml Rundkolben werden 2,45 g (10 mMol) 6-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd, 1,37 g (10 mMol) Tyramin in 50 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml 25 Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 0,8 g NaBH₄ versetzt. Die Reaktion wird bei 0 °C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 150 g Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat = 2:8 chromatographiert.

30 Ausbeute: 2,95 g (80,6%) viskoses Öl

Molgewicht: C₁₇H₂₀BrNO₃:366,23

Beispiel 3:

- 35 N-(4-Hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-methoxymethoxy)benzylamin

(allgemeine Formel (V) mit R₁ = MeOCH₂O, R₂ = Me, X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = R₃ = R₄ = H)

In einem 100 ml Rundkolben werden 0,83 g (4,2 mMol) 4-Methoxy-3-methoxymethoxybenzaldehyd [Lit. 40 16-17] 0,55 g (4,0 mMol) Tyramin in 50 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 4 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 0,35 g NaBH₄ versetzt. Die Reaktion wird bei 0 °C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische 45 Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 65 g Kieselgel mit Ethylacetat:Methanol = 7:3 chromatographiert.

Ausbeute: 1,12 g (83,4%) viskoses Öl

Molgewicht: C₁₈H₂₃NO₄ : 317,37

50

55

AT 401 058 B

Beispiel 4:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(6-brom-3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin

5 (allgemeine Formel (V) mit R₁ = R₃ = R₄ = H, X₂ = H, R₂ = Me, X₁ = Br)

Methode 1:

In einen 50 ml Rundkolben werden 1,0 g (4,3 mMol) 6-Brom-4-methoxy-3-hydroxybenzaldehyd [Lit. 18] 10 0,6 g (4,3 mMol) Tyramin in 20 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 90 min wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 0,33 g NaBH₄ versetzt. Die Reaktion wird bei 0 °C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über 15 Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 60 g Kieselgel mit Ethylacetat:Methanol = 97:3 → 95:5 chromatographiert.

Ausbeute: 1,43 g (93,8%)

Methode 2:

20 In einen 1 l Rundkolben werden 53,38 g (231 mMol) 6-Brom-4-methoxy-3-hydroxybenzaldehyd [Lit. 18], 31,7 g (231 mMol) Tyramin in 530 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 90 min wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 350 ml Methanol aufgenommen und die Suspension mit 12 g NaBH₄ versetzt. Die Reaktion wird bei 0 °C 25 1 Stunde gerührt und auf 3 l Eiswasser getropft. Nach 30-minütigem Rühren wird das ausgefallene Produkt filtriert, mit Wasser zweimal gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 60 °C getrocknet. Ausbeute: 70,2 g (86,3%) Schmelzpunkt: 122-125 °C Molgewicht: C₁₆H₁₈BrNO₃:352,21 30 IR /KBr): 655,76w; 800,45m, 824,97m; 1022,56m; 1165,88m; 1245,88s; 1409,83s; 1448,40s; 1510,79s; 1554,48s; 3200-3370br. ¹H-NMR(DMSO-d₆): 7,0-6,60 (m, 6 H); 6,73 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,75-2,58 (m, 4H); 2,88 (s, 2 OH). ¹³C-NMR(CDCl₃ + DMSO-d₆): 155,46 s, 147,28 s, 145,95 s, 130,56 s, 129,68 s, 129,12 2d, 116,93 d, 115,61 d, 114,99 2d, 110,95 s, 55,85 q, 51,76 t, 50,16 t, 34,50 t.

35 Beispiel 5:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-t-butylcarbonyloxy)benzylamin

40 (allgemeine Formel (V) mit R₁ = Me₃CCO, R₂ = Me, X₁ = X₂ = R₃ = R₄ = H)

In einen 50 ml Rundkolben werden 3,63 g (16,5 mMol) (4-Methoxy-3-t-butylcarbonyloxy)benzaldehyd 45 2,06 g (15 mMol) Tyramin in 32 ml Toluol/n-Butanol = 1:1 suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 32 ml Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 1,32 g NaBH₄ versetzt. Die Reaktion wird bei 0 °C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 140 g Kieselgel mit Ethylacetat:Methanol = 9:1 → 8:2 chromatographiert.

50 Ausbeute: 1,7 g (28,8%) viskoses Öl
Molgewicht: C₂₁H₂₇NO₄ : 357,43

AT 401 058 B

Beispiel 6:

N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin

- 5 (allgemeine Formel (V) mit: R₁ = R₃ = X₁ = X₂ = H, R₂ = Me, R₄ = CHO)

In einen 10 l 3-Halskolben (Tropftrichter Rückflußkühler, Blasenzähler, Gaseinleitrohr) werden 370 g (1,35 mMol) 5(R₁ = R₃ = R₄ = X₁ = X₂ = H, R₂ = Me), 5 l technisches Dioxan und 370 ml technisches DMF vorgelegt. Der Tropftrichter wird mit einer Mischung von 1100 ml (13,66 Mol) HCOOEt und 10 ml HCOOH gefüllt, die Suspension unter Argon magnetisch gerührt und bis zum Sieden erhitzt. Die Innentemperatur steigt bis 100 bis 103 °C wobei die Suspension homogen wird. Zu dieser Lösung wird die Lösung aus dem Tropftrichter in 20 bis 30 min zugegeben. Die Innentemperatur senkt sich dabei bis 87 bis 89 °C. Die trübgewordene Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand portionsweise mit 8 l Eiswasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden filtriert, dreimal mit 2 l Wasser gewaschen und im Vakuum 12 Stunden getrocknet.

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

Schmelzpunkt: 144 bis 148 °C

Molgewicht: C₁₇H₁₉NO₄:301,33

20 Beispiel 7:

N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(6-brom-3,4-dimethoxy)benzylamin

- (allgemeine Formel (V) mit: R₃ = X₂ = H, X₁ = Br, R₁ = R₂ = Me, R₄ = CHO)

25 In einem 250 ml 3-Halskolben (Tropftrichter, Rückflußkühler, Blasenzähler, Gaseinleiter) wird eine Mischung von 4,53 g (12,2 mMol) 5 (R₃ = R₄ = X₂ = H, X₁ = Br, R₁ = R₂ = Me), 100 ml technisches Dioxan 10,0 ml (122,0 mMol) HCOOEt und 0,1 ml HCOOH unter Rückfluß gekocht. Nach 68 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 40 ml MeOH kristallisiert.

30 Ausbeute: 3,61 g (75%)

Schmelzpunkt: 160 bis 162 °C

Molgewicht: C₁₈H₂₀BrNO₄:394,24

Beispiel 8:

35

N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-t-butylcarbonyloxy)benzylamin

- (allgemeine Formel (V), mit R₁ = Me₃CCO, R₂ = Me, X₁ = X₂ = R₃ = H, R₄ = CHO)

40 In einem 500 ml 3-Halskolben wird eine Mischung von 1,7 g (4,7 mMol) der Verbindung der Formel (V) (R₁ = Me₃CCO, R₂ = Me, X₁ = X₂ = R₃ = H, R₄ = H), 7,5 ml technisches Dioxan, 7,5 ml HCOOEt und einem Tropfen HCOOH unter Rückfluß gekocht. Nach 15 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf 30 g SiO₂ mit AcOEt chromatographiert.

Ausbeute: 1,5g (81,8%) Öl

45 Molgewicht: C₂₂H₂₇NO₅:385,44

¹H-NMR (CDCl₃): 8,20 uns 7,80 (2s, 1 H); 7,16-6,80 (m, 7H); 4,30 (d, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 3,35 (m, 2 H); 2,70 (m, 2 H); 1,38 (s, 9 H).

50 ¹³C-NMR (CDCl₃): 176,69 s; 163,24 und 162,90 d; 155,36 und 154,99 s; 150,99 und 150,70 s; 140,35 und 140,18 s; 129,67 bis 112,30 m; 55,85 q; 50,94 und 48,46 t; 44,60 und 43,61 t; 38,94 s; 33,60 und 32,24 t; 27,05 3q.

AT 401 058 B

Beispiel 9:

N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(6-brom-3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin

5 (allgemeine Formel (V) mit $R_1 = R_3 = X_2 = H$, $X_1 = Br$, $R_2 = Me$, $R_4 = CHO$)

Methode 1:

In einem 500 ml 3-Halskolben (Tropftrichter, Rückflußkübler, Blasenzähler, Gaseinleiter) wird eine
10 Mischung von 27 g (76,6 mMol) die Verbindung (V) ($R_1 = R_3 = R_4 = X_2 = H$, $X_1 = Br$, $R_2 = Me$), 300 ml
technisches Dioxan, 30,0 ml (37,2 mMol) $HCOOEt$ und 0,1 ml $HCOOH$ unter Rückfluß gekocht. Nach 72
Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 50 ml Chloroform kristallisiert.
Ausbeute: 23,95 g (82,3%)

15 Methode 2:

300 g der Verbindung (V) ($R_1 = R_3 = X_1 = X_2 = H$, $R_2 = Me$, $R_4 = CHO$), wurde in 2000 ml wasserfreiem
Ethanol und 2000 ml Methylglykol ($H_2O < 0,1\%$) durch Erwärmen auf 40 °C gelöst, anschließend auf -20 °C
abgekühlt und 14 ml Brom in 1000 ml Ethanol/Methylglykol (1:1) während 15 min zugetropft, so daß die
20 Temperatur -20 °C nicht überstieg. Nun wurde 30 min bei -20 °C gerührt, anschließend die Lösung auf ca.
1000 ml eingeeengt und unter heftigem Rühren auf 30 l Eis/Wasser gegossen. Es wurde 4 Stunden bei 0 °C
gerührt, abgesaugt und die farblose, kristalline Substanz im Vakuum (60 °C) getrocknet.

Ausbeute: 370,2 g (96% d.Th.); Gehalt (HPLC) 82%

Schmelzpunkt: 162 bis 164 °C

25 Molgewicht: $C_{17}H_{18}BrNO_4$: 380,22

Beispiel 10:

N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-methoxymethoxy)benzylamin

30 (allgemeine Formel (V) mit $R_1 = MeOCH_2O$, $R_2 = Me$, $X_1 = X_2 = R_3 = H$, $R_4 = CHO$)

In einem 50 ml 3-Halskolben (Tropftrichter, Rückflußkübler, Blasenzähler, Gaseinleiter) wird eine
Mischung von 4,9 g (15,4 mMol) der Verbindung (V) ($R_1 = MeOCH_2O$, $R_2 = Me$, $X_1 = X_2 = R_3 = R_4 = H$), 60 ml
35 $HCOOEt$ und ein Tropfen $HCOOH$ unter Rückfluß gekocht. Nach 18 Stunden wird das Lösungsmittel im
Vakuum entfernt und der Rückstand aus $AcOEt/Hexan$ kristallisiert.

Ausbeute: 3,95 g (74%)

Schmelzpunkt: 102 bis 104 °C

Molgewicht: $C_{19}H_{23}NO_5$: 345,38

40 1H -NMR ($CDCl_3$): 8,23 und 7,83 (2s, 1 H); 7,05 bis 6,70 (m, 7 H); 5,20 (s, 2H); 4,46 und 4,28 (2s, 2 H);
3,87 (s, 3 H); 3,52 (s, 3 H); 3,38 (m, 2 H); 2,70 (m, 2 H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 163,20 und 162,86 d; 155,41 und 155,05 s; 149,53 und 149,30 s; 146,53 und 146,33
s; 129,66 und 129,59 s; 129,52 d; 128,56 und 128,02 s; 122,40 d; 121,64 d; 116,71 d; 115,88 d; 115,60 und
115,33 d; 111,75 d; 95,39 t; 56,13 q; 55,79 q; 51,44 und 48,62 t; 45,10 und 43,71 t; 33,72 und 32,27 t.

45

Beispiel 11:

4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-formyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on

50 (allgemeine Formel (I) mit: $R_2 = Me$ $R_4 = CHO$, $X_1 = Br$, $X_2 = H$, $Y_1, Y_2 = O$)

Zu einer Suspension von 16 lit Toluol, 600 g $K_3[Fe(CN)_6]$ und 2 lit 10% K_2CO_3 -Lösung wird bei 70 °C
120 g (0,316 Mol) fein pulverisierte Verbindung (V) ($R_1 = R_3 = X_2 = H$, $X_1 = Br$, $R_2 = Me$, $R_4 = CHO$) auf einmal
55 zugegeben. Anschließend wird die Reaktion bei der gleichen Temperatur 30 min unter Zuschalten eines
Homogenisators intensiv gerührt, wobei ein unlösliches Polymer ausfällt. Die Reaktionsmischung wird
filtriert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
Ausbeute: 59,6 g (49,9%). Wird für die Cyclisierung Edukt, hergestellt nach Beispiel 9, Methode 2,
eingesetzt, so konnte nach Trennung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, $CHCl_3/MeOH$ (1-5%))

AT 401 058 B

Nebenprodukt der allgemeinen Formel (I) mir $R_2 = CH_3$, $X_1 = X_2 = Br$, $R_4 = CHO$; $Y_1, Y_2 = O$ in 6% Ausbeute gewonnen werden.

1H -NMR(CDCl₃): 8,23 (d,1H), 7,30 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,85-3,95 (m, 3H), 4,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,15 (m, 2H).

5 ^{13}C -NMR(CDCl₃ + DMSO d₆): 185,31 und 185,25 s, 162,43 und 161,43 d; 147,12 und 146,84 s; 144,61 und 144,37 s; 142,33 und 141,97 d, 129,27 und 129,13 s, 126,62 und 126,40 s, 123,40 und 123,25 s, 116,67 und 116,46 d, 114,27 und 112,74 s, 87,00 und 86,86 d, 56,01 q, 52,38 und 51,55 s, 46,18 und 45,80 t, 40,58 t, 37,68 und 36,86 t, 34,26 t.

10 Beispiel 12:

(4 α 6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro [3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol (Galanthamin)

15 (allgemeine Formel (I) mit: $R_2 = R_4 = Me$, $X_1 = X_2 = Y_2 = H$, $Y_1 = OH$)

Methode 1:

In einen 1 l 3-Halskolben legt man 4,6 g (121,21 mMol) LiAlH₄ in 80 ml abs. THF vor und kühlt auf 20 0 °C. Zu dieser Suspension werden unter heftigem Röhren 7,36 g (19,47 mMol) der Verbindung (V) ($R_1 = H$, $R_4 = CHO$, $X_1 = Br$, $X_2 = H$, $Y_1, Y_2 = O$) in 460 ml abs. THF in 5 min zugetropft, 1 Stunde bei 0 °C gerührt und 21 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird anschließend in einen 1 l Einhalskolben umgefüllt, auf 0 °C gekühlt, überschüssiges LiAlH₄ mit einigen Tropfen H₂O zersetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit H₂O versetzt und der pH-Wert mit 2N HCl-Lösung auf 1 gestellt. Die Reaktionslösung wird geschüttelt und aufgewärmt, bis der Niederschlag gelöst ist. Der pH-Wert wird anschließend mit 2N NaOH auf pH 9 eingestellt, die trübe Lösung mit Ethylacetat versetzt, gut geschüttelt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über 25 Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (300 g SiO₂, mit CHCl₃:MeOH = 97:3→95:5) ergibt farblose Kristalle.

Ausbeute: 2,23 g (40,03%)

Methode 2:

35 Zu einer Suspension von 240 mg (6,3 mMol) LiAlH₄ in 4 ml abs. THF wird eine Lösung von 365 mg (1,0 mMol) der Verbindung (I) ($R_2 = R_4 = Me$, $X_1 = Br$, $X_2 = Y_2 = H$, $Y_1 = OH$) in 4 ml abs. THF bei 0 °C zugetropft, eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 23 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nun wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt, überschüssiges Reduktionsmittel mit H₂O zersetzt, mit 50 ml Ethylacetat und 50 ml cc. NH₄OH verdünnt. Nach dem Schütteln wird der ausgefallene Niederschlag 40 filtriert, die organische Phase getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (25 g SiO₂, CHCl₃:MeOH = 99:1→96:4) ergibt 140 mg (49%) der Verbindung (I) ($R_2 = R_4 = Me$, $X_1 = X_2 = Y_2 = H$, $Y_1 = OH$).

45 Methode 3:

Zu einer Suspension von 100 mg (0,27 mMol) der Verbindung (I) ($R_2 = R_4 = Me$, $X_1 = Br$, $X_2 = H = Y_2 = H$, $Y_1 = OH$) und 10 mg 10% Pd/C in 3 ml Et₃N wird 1,0 ml HCOOH tropfenweise zugegeben. Nach 2,5-stündigem Röhren bei Rückflußtemperatur wird das Pd/C durch Celite abfiltriert, das Lösungsmittel im 50 Vakuum entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die organische Lösung wird zweimal mit ges. NH₄Cl-Lösung, einmal mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie getrennt (9 g SiO₂, CHCl₃:MeOH = 95:5). Ausbeute: 62 mg (79%) Verbindung (I) ($R_2 = R_4 = Me$, $X_1 = X_2 = Y_2 = H$, $Y_1 = OH$)

Schmelzpunkt: 119 bis 121 °C

55 Molgewicht C₁₇H₂₁NO₃:287,34

AT 401 058 B

Beispiel 13:

(4 α 6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol
(Bromgalanthamin)

5

(allgemeine Formel (I) mit: R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH) und

(4 α 6 α)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol
(Epibromgalanthamin)

10

(allgemeine Formel (I) mit: R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH)

Zu einer Suspension von 8,0 g (21 mMol) der Verbindung (V) (R₂ = Me, R₄ = CHO, X₁ = Br, X₂ = H, Y₁, Y₂ = O) in 150 ml Toluol wird 10 ml (36 mMol) 1,5M DIBAL-H-Lösung in Toluol bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wird 1 Stunde bei RT gerührt, das restliche Reduktionsmittel mit H₂O zersetzt und anschließend 12 ml konzentriertes NH₄OH zugegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Material abfiltriert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 50 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (7,7 g) wird mittels Säulenchromatographie getrennt.

20 Ausbeute: 3,2 g (45,1%) Verbindung (I) mit (R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH) und 0,8 g (20,7%) Verbindung (I)

(R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH)

Daten von Bromgalanthamin (Verbindung (I) mit R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH):

Molgewicht: C₁₇H₁₉BrNO₃: 365,23

25 IR(KBr): 689,03m; 778,57m; 839,37m; 989,86m; 1050,66s; 1212,43s; 1279,87s; 1434,08s; 14,72s; 1613,99s; 2667,39m; 3370 bis 3778br

¹H-NMR (CDCl₃): 6,9 (s, 1 H); 6,06 (m, 2 H); 4,60 (d, 1 H); 4,15 (t, 1 H); 3,92 (d, 1 H); 3,82 (s, 3 H); 3,24 (m, 1 H); 2,98 (dt, 1 H); 2,68 (dd, 1 H); 2,42 (s, 3 H); 2,05 (m, 2 H); 1,60 (dt, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 145,32 s; 144,00 s; 133,96 s; 127,95 d; 127,68 s; 126,51 d; 115,61 d; 114,22 s; 88,56

30 d; 61,58 d; 58,56 t; 55,95 q; 53,26 t; 48,56 s; 42,06 q; 33,47 t; 29,69 t.

Daten von Epibromgalanthamin (Verbindung (I) mit R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH):

Molgewicht: C₁₇H₁₉BrNO₃: 365,23

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

35 ¹H-NMR (CDCl₃): 6,85 (s, 1 H); 5,96 (AB, 2H); 4,69 (m, 2 H); 4,28 (d, 1 H); 3,90 (d, 1 H); 3,83 (s, 1H); 3,25 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H); 2,85 (dt, 1 H); 2,36 (s 3 H); 2,15 (td, 1 H); 1,69 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): 145,84 s; 143,49 s; 133,89 s; 133,14 d; 126,12 s; 124,35 d; 115,04 s; 113,01 s; 88,26 d; 61,10 d; 57,44 t; 55,58 q; 52,84 t; 47,86 s; 41,20 q; 33,35 t; 31,43 t.

40 Beispiel 14:

(4 α 6 α)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro [3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol (Epigalanthamin)

45 (allgemeine Formel (I) mit: R₂ = R₄ = Me, X₁ = X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH)

Zu einer Suspension von 240 mg (6,3 mMol) LiAlH₄ in 4 ml abs. THF wird eine Lösung von 365 mg (1,0 mMol) Verbindung (I) (R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH) in 4 ml abs. THF bei 0 °C zugetropft, eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 23 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nun wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt, überschüssiges Reduktionsmittel mit H₂O zersetzt, mit 50 ml Ethylacetat und 50 ml Ethylacetat und 50 ml cc. NH₄OH verdünnt. Nach dem Schütteln wird der ausgefallene Niederschlag filtriert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie getrennt (25 g SiO₂), CHCl₃:MeOH = 99:1→96:4).

Ausbeute: 140 mg (49%) 1 (R₂ = R₄ = Me, X₁ = X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH)

Schmelzpunkt: 199 bis 201 °C

Molgewicht: C₁₇H₂₁NO₃:287,34

AT 401 058 B

Beispiel 15:

(4 α 6 β)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol (N-Demethyl-bromgalanthamin)

5

(allgemeine Formel (I) mit: R₂ = Me X₁ = Br, R₄ = X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH)

Zu einer Suspension von 10 g (26,4 mMol) (I) (R₂ = Me, R₄ = CHO, X₁ = Br, X₂ = H, Y₁ = Y₂ = O) in 200 ml THF wird 100 ml (100 mMol) 1 M Lösung von L-Selektride bei 0 °C in 30 min zugetropft. Nach 60-minütigem Rühren bei 0 °C wird der mit dem Reagenz gebildete Komplex mit H₂O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 100 ml 25%iger NH₄OH-Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das LM im Vakuum auf die Hälfte konzentriert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 100 ml 25%iger NH₄OH-Lösung versetzt und mit 3 x 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das LM in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (650 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH = 95:5 → 9:1) ergibt farblosen Schaum.

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

C₁₆H₁₈BrNO₃: 352,21

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): 6,85 (s, 1H); 6,02 (AB, 2H); 4,53 (s, 1H); 4,81 und 4,48 (AB, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,22 (m, 2H); 2,63 (dd, 1H); 2,29 (s, br, 2H); 2,00 (m 1H); 1,78 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 145,79s; 143,96s; 134,06s; 131,64s; 127,87d; 126,83d; 115,46d; 113,02s; 88,44d; 61,67d; 56,04q; 52,65t; 49,23s; 46,59t; 39,81tt; 29,71t.

25

Beispiel 16:

(4 α 6 β)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol (N-Demethyl-bromgalanthamin)

30

(allgemeine Formel (I) mit: R₂ = Me, X₁ = Br, R₄ = X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH) und (4 α 6 α)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (N-Demethyl-epibromgalanthamin)

(allgemeine Formel (I) mit: R₂ = Me, X₁ = Br, R₄ = X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH)

Zu einer Suspension von 1,0 g (2,6 mMol) (I) (R₂ = Me, R₄ = CHO, X₁ = Br, X₂ = H, Y₁ = Y₂ = O) in 5 ml THF wird 3,0 g (11,8 mMol) LiAlH(^tBuO)₃ in 15 ml THF 0 °C in 30 min zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C wird die Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 22-stündigem Kochen wird der mit dem Reagenz gebildete Komplex mit H₂O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 10 ml 25%iger NH₄OH-Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das LM im Vakuum auf die Hälfte konzentriert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 10 ml 25%iger NH₄OH-Lösung versetzt und mit 3 x 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das LM in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (60 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH = 95:5 → 9:1 → 8:2) ergibt zwei Produkte. 300,0 mg (32,2% N-Demethyl-bromgalanthamin (allgemeine Formel (I) mit R₂ = Me, X₁ = Br, R₄ = X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH) als farblosen Schaum und 270 mg (29,0% N-Demethyl-bromgalanthamin (allgemeine Formel (I) mit R₂ = Me, X₁ = Br, R₄ = X₂ = Y₁ = H, Y₂ = OH) als farblosen Schaum.

Daten von N-Demethyl-epibrom-galanthamin:

Molgewicht: C₁₆H₁₈BrNO₃: 352,21

IR(KBr): 781,60w; 834,28w; 976,63w; 1050,28m; 1179,73m; 1211,87m; 1280,07m; 1435,24m; 1486,10m; 1616,37m; 2923,54w; 3700-2900mbr.

50

¹H-NMR (CDCl₃): 6,86 (s, 1H); 5,92 (AB, 2H); 4,56 (m, 2H); 4,50 und 3,82 (AB, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 2,20-1,70 (m, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 146,73s; 143,91s; 134,10s; 132,17s; 132,17d; 131,48d; 126,34d; 115,34d; 112,44s; 88,51d; 62,81d; 56,10q; 52,34t; 49,25s; 46,82t; 40,52t; 32,07t.

55

AT 401 058 B

Beispiel 17:

(4 α 6 β)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol
(N-Demethyl-bromgalanthamin)

5

(allgemeine Formel (I) mit: R₂ = R₄ = Me, X₁ = Br, X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH)

Methode 1:

10 Zu einer Lösung von 2,0 g (5,6 mMol) (I) (R₂ = Me, X₁ = Br, R₄ = X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH) in 20 ml H₂O werden 5 ml 89%iger HCOOH, 5 ml 37%iger CH₂O gegeben und unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktionsmischung mit H₂O verdünnt, der pH-Wert mit 25%iger NH₄OH auf 9 gestellt und mit 3 x 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das LM in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes
15 (150 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH = 97:→95:5) ergibt farblosen Schaum.

Ausbeute: 2,0 g (96,4%)

Methode 2:

20 Zu einer Suspension von 10 g (26,4 mMol) (I) (R₂ = Me, R₄ = CHO, X₁ = Br, X₂ = H, Y₁ = Y₂ = O) in 200 ml THF wird 100 ml (100 mMol) 1 M Lösung von L-Selektrid bei 0 °C in 30 min zugetropft. Nach 60-minütigem Rühren bei 0 °C wird der Reagenz mit H₂O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 100 ml 25%iger NH₄OH-Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das LM im Vakuum auf die Hälfte konzentriert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 100 ml 25%iger NH₄OH versetzt und mit 3 x 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das LM in Vakuum eingedampft. Zum Rückstand werden 50 ml H₂O, 30 ml 98%ige HCOOH, 30 ml 37%ige CH₂O-Lösung gegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktion mit NH₄OH neutralisiert und mit 3 x 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das LM im Vakuum eingedampft.
30 Chromatographische Reinigung des Rückstandes des Rückstandes (600 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH = 9:1→8:2) ergibt farblosen Schaum.
Ausbeute: 6,4 g (66,2%).

Beispiel 18:

35

Optische Trennung von (\pm)Galanthamin

Eine Lösung von 500 mg (\pm)Galanthamin (1,74 mMol) Verbindung (I) (R₂ = R₄ = Me, X₁ = X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH) in 1,0 ml MeOH wird mit einer Lösung von 672,2 mg (1,74 mMol) (+)Di-p-Toluyl-D-weinsäure in 4 ml MeOH bei RT versetzt. Nach 24-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank wird die ausgefallene kristalline Substanz filtriert mit MeOH gewaschen. Die Mutterlauge wird für das andere Isomer aufgehoben. Umkristallisieren aus EtOH ergibt 450 mg (-) Galanthamin-(+)Di-p-Toluyl-tartrat (Verbindung (II)) R₂ = R₄ = Me, R₅ = X₁ = X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH, Z = (+)Di-p-Toluyl-tartrat, Schmelzpunkt: 182 bis 184 °C. Die freie Base wird mit CHCl₃/NH₄OH aus dem Salz freigesetzt $[\alpha]_D = -101,8^\circ$.

45 Die methanolische Mutterlauge wird eingedampft, die Base mitt CHCl₃/NH₄OH freigesetzt, in 0,5 ml MeOH aufgelöst und mit einer Lösung von 215 mg (0,55 mMol) (-)Di-p-Toluyl-L-weinsäure versetzt. Nach 24-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank wird das ausgefallene Material filtriert und mit MeOH gewaschen. Umkristallisieren aus EtOH ergibt 242 mg (+)Galanthamin-(-)Di-p-Toluyl-tartrat (Verbindung (II)) R₂ = R₄ = Me, R₅ = X₁ = X₂ = Y₂ = H, Y₁ = OH, Z = (-)Di-p-Toluyl-tartrat, Schmelzpunkt: 144 bis 148 °C. Das Salz wird in die freie Base mit CHCl₃/NH₄OH konvertiert. $[\alpha]_D = +98,9^\circ$.

50 Erläuterung der in der vorstehenden Beschreibung verwendeten Abkürzungen:

DiBAL-H:	Diisobutylaluminiumhydrid
Red-Al ^R :	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid
Superhydride ^R :	Lithium-triethylborhydrid
9-BBN:	9-Borabicyclo(3.3.1)nonan
L-Selektride ^R :	Lithium-tri-sec.-butylborhydrid (Aldrich)
K-Selektride ^R :	Kalium-tri-sec.-butylborhydrid (Aldrich)
LS-Selektride ^R :	Lithium-trisiamylborhydrid (Aldrich)

AT 401 058 B

KS-Selektride^R: Kalium-trisiamylborhydrid (Aldrich)

Abkürzungen:

LM: Lösungsmittel

ML: Mutterlauge

5 TTHF: Tetrahydrofuran

DMF: Dimethylformamid

EtOAc: Ethylacetat

Literatur

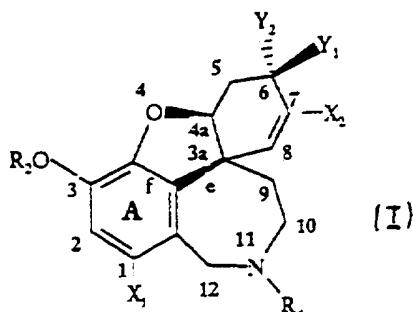
- 10 [1] D.H.R. Barton, G.W. Kirby, Proc. Chem. Soc. 392, 1960.
[2] D.H.R. Barton, G.W. Kirby, J. Chem. Soc. 806, 1962.
[3] T. Kometani, T. Yamaki, H. Yagi, K. Fukumoto, J. Chem. Soc. 2602, 1969.
[4] T. Kometani, T. Yamaki, H. Yagi, K. Fukumoto, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 25, 1969.
15 [5] T. Kometani, C. Seino, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, K. Kigassawa, F. Satoh, M. Hiiragi, T. Hayasaka, J. Chem. Soc. (C), 1043, 1971.
[6] T. Kometani, K. Yamaki, T. Terui, J. Het. Chem. 10, 35, 1973.
[7] T. Kometani, K. Shishido, E. Hayashi, C. Seino, T. Kohno, S. Shibuya, K. Fukumoto, J. Org. Chem. 36, 1295, 1971.
20 [8] J. Szewczyk, A.H. Lewin, F.I. Carroll, J. Het. Chem. 25, 1809, 1988.
[9] Edinen Zentar po Chimia Sophia, DE 2945 161 800604, CA. 94, 15945b.
[10] Edinen Zentar po Chimia Sophia, US 4290862 810922, CA. 95, 212006t.
[11] R. Vlahov, D. Krikorian, V. Tarpanov, G. Spassov, G. Snatzke, H. Duddeck, H.J. Schäfer, K. Kieslich, Izv. Khim. 20, 59, 1987, CA. 108, 150799e.
25 [12] D. Krikorian, R. Vlahov, S. Parushev, M. Chinova, I. Vlahov, H. Schäfer, H. Duddeck, G. Schnatzke, Tetrahedron Lett. 25, 2969, 1984.
[13] R. Vlahov, D. Krikorian, G. Spassov, M. Chinova, I. Vlahov, S. Parushev, G. Snatzke, L. Ernst, K. Kieslich, W. Abraham, W. Sheldrick, Tetrahedron 45, 3329, 1989.
[14] K. Shimizu, K. Tomioka, S. Yamada, K. Koga, Heterocycles 8, 277, 1977.
30 [15] K. Shimizu, K. Tomioka, S. Yamada, K. Koga, Chem. Pharm. Bull. 26, 3765, 1978.
[16] J.P. Yardley, H. Fletcher, Synth. 244, 1976.
[17] R.L. Edwards, D.V. Wilson, J. Chem. Soc. 5003, 1961.
[18] S.D. Saraf, Synt. Commun. 13, 7, 1983.
[19] B. Davis, M. Joullie, WO 8808708 A1.
35 [20] T. Kometani, M. Premila, K. Fukumoto, Heterocycles 4(6), 1111-14, 1976.
[21] Synform 283-94, 1983.
[22] T. Kometani, K. Yamaki, H. Yagi, K. Futumoto, J. Chem. Soc. C 2601-5, 1969
[23] R.A. Holton, M.P. Sibi, W.S. Murphy, J. Am. Chem. Soc. 110, 314 (1988)
[24] W.C. Shieh, J.A. Carlson, J. Org. Chem. 59, 5463-5465 (1994)

40

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]-benzazepins der allgemeinen Formel (I)

45

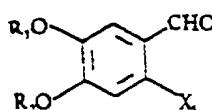


oder von Salzen derselben, worin R₂, R₄, X₁, X₂, Y₁ und Y₂ entweder gleich oder verschieden sind und

AT 401 058 B

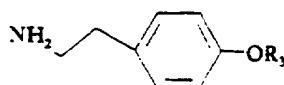
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte und gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkenngruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl-, Aralkyl- oder Aryloxyalkylgruppe, dessen Alkylkette gegebenenfalls verzweigt und dessen aromatischer Kern gegebenenfalls substituiert ist, Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl bedeutet und

worin A einen Benzolkern bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkenngruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkoxygruppe, durch Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch mehrere gleiche oder unterschiedliche Halogene, wenigstens eine durch ein Halogen oder durch mehrere gleichen oder unterschiedliche Halogene substituierte Alkylgruppe, wie Chlormethyl und Trifluormethyl, wenigstens eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe und/oder, wenigstens eine Hydroxygruppe, primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe, Nitrogruppe, Nitrilgruppe, Alkylaminogruppe oder Arylaminogruppe, Aldehydgruppe, Carbonsäuregruppe und sämtliche Derivate der Carbonsäuregruppe wie Ester, Amide, Halogenide, substituiert ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



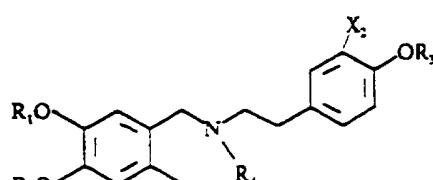
, (III)

30 in der R₁ und R₂ die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, eine gegebenenfalls verzweigte oder gemeinsame (z.B. R₁ = R₂ = -CH₂) Alkylgruppe, eine Arylgruppe, Arylcarbonylgruppe, eine in der Alkylkette gegebenenfalls verzweigte Aralkylgruppe, Alkylcarbonyl- oder Aralkylcarbonylgruppe oder eine Kombination derselben und X₁ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder die t-Butylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



, (IV)

40 in der R₃ Wasserstoff, eine gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine in der Alkylkette gegebenenfalls verzweigte Aralkyl-, Alkylcarbonyl- oder Aralkylcarbonylgruppe bedeutet, zur Verbindung der allgemeinen Formel (V)



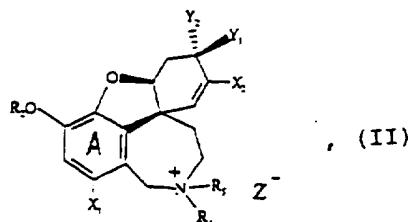
, (V)

55 kondensiert und reduziert, daß man in die Verbindung der allgemeinen Formel (V), in der R₄ Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls eine N-Schutzgruppe, insbesondere Formyl einführt und daß man die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (V) oxidativ cyclisiert und anschließend zur Verbindung der allgemeinen Formel (I) reduziert.

AT 401 058 B

2. Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepins der allgemeinen Formel (II)

5

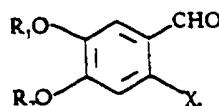


10

worin R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 sowie A die oben bei Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben,
15 Z^- ein organisches Anion einer pharmazeutisch verwendbaren Säure, wie Tartrat, Lactat, Citrat, Acetat, Maleinat oder ein anorganisches Anion, wie Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat, Chlorat, R_5 Wasserstoff, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe eine Arylgruppe oder eine in der Alkylkette gegebenenfalls verzweigte Aralkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)

20

25

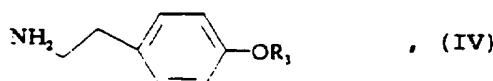


, (III)

30

in der R_1 und R_2 die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, eine gegebenenfalls verzweigte oder gemeinsame (z.B. $R_1 = R_2 = -CH_2$) Alkylgruppe, eine Arylgruppe, Arylcarbonylgruppe, eine in der Alkylkette gegebenenfalls verzweigte Aralkylgruppe, Alkylcarbonyl-, oder und Aralkylcarbonylgruppe oder eine Kombination derselben und X_1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder die t-Butylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

35

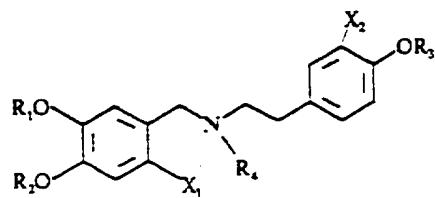


40

in der R_3 Wasserstoff, eine gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine in der Alkylkette gegebenenfalls verzweigte Aralkyl-, Alkylcarbonyl- oder Aralkylcarbonylgruppe bedeutet, zur Verbindung der allgemeinen Formel (V)

45

50



, (V)

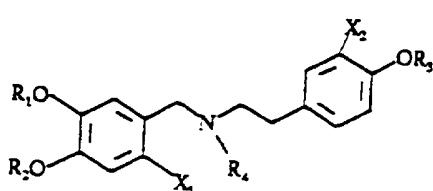
55

kondensiert und reduziert, daß man in die Verbindung der allgemeinen Formel (V), in der R_4 Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls eine N-Schutzgruppe, insbesondere Formyl einführt, daß man die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (V) oxidativ zyklisiert und anschließend zur Verbindung der allgemeinen Formel (I) reduziert, und daß man die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in das quarternäre Ammoniumsalz der allgemeinen Formel (II) überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß R₁, R₂, R₃ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch wenigstens ein Halogen substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl oder Aralkylcarbonyl bedeuten.
- 5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Formyl, unsubstituiertes oder durch wenigstens ein Halogen substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl oder Aralkylcarbonyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl bedeuten.
- 10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß X₁ und X₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder F, Cl, Br, J, t-Butyl, bedeuten.
- 15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß Y₁ und Y₂, die gleich oder verschieden sein können, O-R₆ oder Y₁ und Y₂ gemeinsam = O bedeuten.
- 20 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und (IV) gelöst in Toluol, Xylol, Benzol oder Mischungen dieser Lösungsmittel mit höheren Alkoholen einsetzt.
- 25 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel technisches Toluol mit technischem n-Butanol in einem Mischungsverhältnis von 9:1 bis 1:9, insbesondere von 1:1 verwendet.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindungen in einer 1 - bis 30%-igen Lösung einsetzt.
- 30 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Kondensation bei Rückflußtemperatur ausführt und entstehendes Wasser abtrennt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man nach dem Abtrennen des Lösungsmittels erhaltene Reaktionsprodukt in einem organischen Lösungsmittel löst und reduziert.
- 35 12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als organisches Lösungsmittel Alkohol, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Methylglykol, Ethylglykol, Wasser, Eisessig oder Mischungen dieser Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol verwendet.
- 40 13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Reaktionsprodukt in einer Konzentration von 1 bis 30% löst.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Reduktionsmittel Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, LiAlH₄ oder Mischungen dieser Reduktionsmittel, vorzugsweise Natriumborhydrid verwendet.
- 45 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Reduktion bei einer Temperatur zwischen -30 °C und Rückflußtemperatur, insbesondere 0 bis 20 °C, durch Zugabe von Natriumborhydrid in einer Menge von 0,6 bis 5,7, insbesondere 0,65 bis 0,70 Äquivalenten ausführt.
- 50 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die kristallisierten Verbindungen der allgemeinen Formel (V) aus der alkoholischen Lösung unmittelbar abtrennt, z.B. abfiltriert, und daß man gegebenenfalls durch Einengen auf 15 bis 30% des Volumens wenigstens eine weitere Fraktion gewinnt.

AT 401 058 B

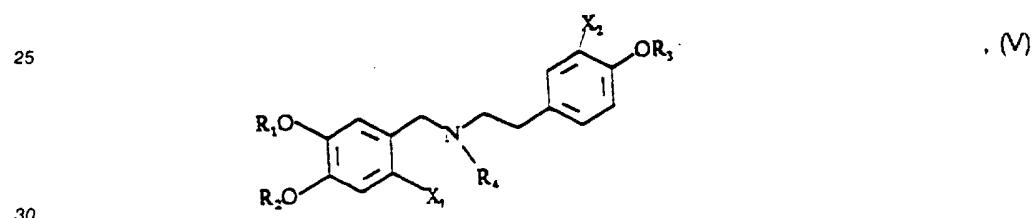
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Lösung auf die fünf- bis zwanzigfache Menge Wasser gießt und die gebildeten kristallinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) abtrennt, z.B. abfiltriert.
- 5 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Stickstoff in Verbindung der allgemeinen Formel (V), in der R₄ Wasserstoff bedeutet, vor der oxidativen Zylkisierung durch Einführen einer Gruppe wie Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl schützt.
- 10 19. Verfahren nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel (V) zum Einführen einer Formylgruppe mit der 1 - bis 50-fachen molaren Menge Ethylformiat in Gegenwart katalytischer Mengen Ameisensäure umsetzt.
- 15 20. Verfahren nach Anspruch 18 oder 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in Lösung arbeitet und als Lösungsmittel insbesondere THF, Dioxan, Dimethylformamid, Toluol, Xylol oder Mischungen von wenigstens zwei derselben verwendet.
- 20 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 0 °C und Rückflußtemperatur ausgeführt wird.
- 25 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert wird, daß man durch portionsweise Zugabe der 5 bis 10-fachen Menge Wasser und Eis zur Reaktionslösung unter heftigem Rühren und anschließender Filtration die Substanz in kristalliner Form in Ausbeuten von über 90% d.Th. erhält.
- 30 23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung (V), in welcher R₁, R₂, R₃ = ein niedriges nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, X₁, X₂ = H, R₄ = Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl bedeutet, herstellt, indem man in eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)
- 35



45 in welcher R₄ CHO und X₁ Wasserstoff bedeutet, mit einem Bromierungsreagens umsetzt.

- 50 24. Verfahren nach Anspruch 23, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Bromierung bei einer Temperatur zwischen -80 °C und +60 °C, vorzugsweise zwischen -40 und 0 °C ausführt.
- 55 25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel (V) in einer Konzentration von 0,5 bis 20g/100 ml Lösungsmittel einsetzt.
- 60 26. Verfahren nach Anspruch 25, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel für die Bromierung reine Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, Methylglykol, Ethylglykol, Ethylenglykol und deren Mischungen verwendet.

27. Verfahren nach Anspruch 25 oder 26, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion in Ethanol, vorwiegend wasserfreiem Ethanol mit Methylglykol in Mischungen von 9:1 bis 1:9, vorwiegend 1:1 durchgeführt wird.
- 5 28. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 27, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1,0 bis 3, vorzugsweise 1,4 bis 1,7 Äquivalente Bromierungsreagens einsetzt.
- 10 29. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 28, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Bromierungsreagens verwendet, welches durch Zugabe von Brom in das Lösungsmittel in einer Konzentration von 1 bis 90%, vorzugsweise 2 bis 10% hergestellt wird.
- 15 30. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 29, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Bromreagenz in einem Zeitraum von 10 min bis 4 Stunden, vorzugsweise 15 bis 30 min zugibt.
- 20 31. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Lösungsmittel auf 10 bis 25% des Volumens abdestilliert und die Reaktionslösung auf die 10 bis 50-fache Menge an Wasser/Eis gießt, bei 0 °C röhrt und durch Filtration die Substanz in kristalliner Form in Ausbeuten bis 96% und einem Gehalt von 82% erhält.
- 25 32. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 31, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel (V)



35 worin R₂ Wasserstoff, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Arylcarbonylgruppe, eine in der Alkylgruppe gegebenenfalls verzweigte Aralkylgruppe, Alkylcarbonylgruppe oder Arylcarbonylgruppe, X₁ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl, R₄ Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl eine Formylgruppe, eine Aralkylgruppe und R₃ Wasserstoff bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zyklisiert, in der R₂, R₄ und X₁ die oben angegebene Bedeutung haben, Y₁ und Y₂ Sauerstoff (Keton) und X₂ Wasserstoff oder Brom bedeutet, mit einer Base und einem Oxidationsmittel umsetzt.

- 40 33. Verfahren nach Anspruch 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die oxidative Zyklierung in einem Lösungsmittel wie Chloroform, Methylenchlorid, Ethylacetat, THF, Dioxan, Eisessig, Wasser oder Mischungen derselben mit wenigstens einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol, Methylglykol, Ethylglykol, Ethylenglykol, N-Propanol, Isopropanol in einem Verhältnis zwischen 9:1 und 1:9, oder Toluol, Xylol, Benzol ausführt.
- 45 34. Verfahren nach Anspruch 33, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel Xylol und Toluol verwendet.
- 50 35. Verfahren nach Anspruch 33 oder 34, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel (V) in einer Menge zwischen 0,05 und 10g/100 ml Lösungsmittel einsetzt.
- 55 36. Verfahren nach einem der Ansprüche 32 bis 35, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Base Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, NaOH, KOH, Pyridin in einer Konzentration von 0,1% bis zur gesättigten Lösung verwendet.

AT 401 058 B

37. Verfahren nach Anspruch 36, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Base Kaliumcarbonat verwendet.
38. Verfahren nach einem der Ansprüche 32 bis 37, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Base in einer Menge zwischen 5 und 20% verwendet.
- 5 39. Verfahren nach einem der Ansprüche 32 bis 38, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Oxidationsmittel $Pb(Ac)_4$, $KMnO_4$, $FeCl_3$, 4 bis 10 Äquivalente, vorzugsweise 5,5 bis 6 Äquivalente Kaliumferricyanid, H_2O_2 verwendet.
- 10 40. Verfahren nach Anspruch 34, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Oxidationsmittel Kaliumferricyanid verwendet.
- 15 41. Verfahren nach einem der Ansprüche 32 bis 40, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die oxidative Zykлизierung in Gegenwart von Aliquat, Kronenether, Ascorbinsäure, CuCl oder Trifluoressigsäure ausführt.
- 20 42. Verfahren nach einem der Ansprüche 32 bis 41, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die oxidative Zykлизierung bei einer Temperatur von -40 °C bis Rückflußtemperatur, vorzugsweise einer Temperatur zwischen 50 und 80 °C ausführt.
- 25 43. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 42, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Reaktionsgemisch mechanisch röhrt und zusätzlich der Wirkung eines Homogenisators aussetzt.
44. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 43, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Reaktion 10 min bis 72 Stunden lang, vorzugsweise 15 bis 45 min lang ausführt.
- 25 45. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 44, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die umzusetzende Ausgangsverbindung als Feststoff portionsweise oder auf einmal zugibt.
- 30 46. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 45, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Rohprodukt durch Abfiltrieren des Rückstandes, Phasentrennung und Eindampfen der organischen Phase isoliert wird.
47. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 48, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Rohprodukt durch flash-Chromatographie über der 10- bis 30-fachen Menge Kieselgel 60 mit Ethylacetat als Laufmittel reinigt.
- 35 48. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 46, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Rohprodukt durch Umkristallisieren aus der 30- bis 35-fachen Menge i-Propanol reinigt.
- 40 49. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 48, zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in welcher R_2 ein niedriges nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alky carbonyl, Aryl carbonyl, Aralkyl carbonyl, X_1 , X_2 Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl, R_4 Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alky carbonyl, Aryl carbonyl, Aralkyl carbonyl, Alkyloxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Y_1 gemeinsam mit $Y_2 = O$ (Keton) bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Edukt in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder anderen Ethern, vorwiegend in Tetrahydrofuran, in einer Konzentration zwischen 0,1 bis 20 g/100 ml durch Erwärmen löst und daß man bei einer Temperatur zwischen -50 °C bis zur Rückflußtemperatur, insbesondere bei einer Temperatur zwischen 0 und 20 °C, 3 bis 5 Äquivalente L-Selektrid zugibt und bei 0 bis 20 °C 20 min bis 48 Stunden lang, insbesondere eine Stunde lang reagieren läßt.
- 50 50. Verfahren nach Anspruch 49, **dadurch gekennzeichnet**, daß L-Selektrid als 1 molare Lösung in Tetrahydrofuran eingesetzt wird.
- 55 51. Verfahren nach Anspruch 49 oder 50, **dadurch gekennzeichnet**, daß der mit dem Reduktionsmittel gebildete Komplex durch Zugeben von Wasser und Ammoniumhydroxid zersetzt, überschüssiges, organisches Lösungsmittel im Vakuum abgedampft wird und daß das N-Demethylbromgalanthamin isoliert wird.

AT 401 058 B

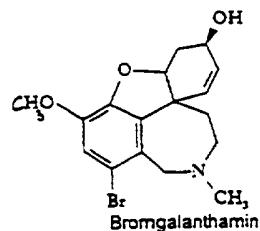
52. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 bis 51, **dadurch gekennzeichnet**, daß das organische Lösungsmittel im Vakuum unter Erwärmen auf maximal 30 °C abgedampft wird.
- 5 53. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 bis 52, **dadurch gekennzeichnet**, daß das N-Demethylbromgalanthamin mit Lösungsmittel wie Ether (z.B. Diethylether), Ethylacetat, Butylacetat, Chloform, Methylenchlorid, Toluol, Benzol oder Xylol extrahiert wird.
- 10 54. Verfahren zur Monomethylierung von N-Demethylbromgalanthamin, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Lösung von N-Demethylbromgalanthamin in einem 5- bis 30-fachen, molaren Überschuß an Ameisensäure und einem ebensolchen Überschuß an wässriger Formaldehydlösung 10 min bis 2 Stunden lang, vorzugsweise 15 bis 20 min lang, auf Rückflußtemperatur erwärmt wird.
- 15 55. Verfahren nach Anspruch 54, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine 37%ige, wässrige Formaldehydlösung eingesetzt wird.
56. Verfahren nach Anspruch 54 oder 55, **dadurch gekennzeichnet**, daß in Lösung in einem organischen Lösungsmittel gearbeitet wird.
- 20 57. Verfahren zur Debromierung von Brom-galanthamin oder Epibromgalanthamin, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ausgangsverbindung in einem 5- bis 50-fachen, molaren Überschuß von Ameisensäure und einem ebensolchen Überschuß an Triethylamin und gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels in Gegenwart von 0,1 bis 15% Palladium-Aktivkohle als Katalysator 1 bis 12 Stunden, vorzugsweise 2,5 Stunden, lang auf Rückflußtemperatur erwärmt wird.
- 25 58. Verfahren zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in welcher R₂ Alkyl, X₁ Brom, R₄ CHO, X₂ Wasserstoff, Y₁ und Y₂ gemeinsam = O (Keton) bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Edukt in einem inerten, organischen Lösungsmittel in einer Konzentration von 0,1 bis 20 mg/100 ml suspendiert wird und daß der Suspension bei einer Temperatur zwischen -50 °C und Rückflußtemperatur, vorzugsweise bei 0 bis 20 °C mit DiBAL-H zugesetzt, vorzugsweise zugetropft wird.
- 30 59. Verfahren nach Anspruch 58, **dadurch gekennzeichnet**, daß 3 bis 5, vorzugsweise 3,5 Äquivalente DiBAL-H zugesetzt werden.
60. Verfahren nach Anspruch 58 oder 59, **dadurch gekennzeichnet**, daß DiBAL-H als 1,5 molare Lösung in Toluol zugesetzt wird.
- 35 61. Verfahren nach einem der Ansprüche 58 bis 60, **dadurch gekennzeichnet**, daß zum Ausführen der Umsetzung mit DiBAL-H 20 min bis 12 Stunden lang, vorzugsweise 30 min bis 1,5 Stunden lang gerührt, der gebildete Komplex mit Wasser und Ammoniumhydroxyd zerstört und die gewünschten Verbindungen (+/- Bromgalanthamin, +/- Epibromgalanthamin) rein dargestellt werden.
- 40 62. Verfahren nach einem der Ansprüche 58 bis 61, **dadurch gekennzeichnet**, daß zum Abtrennen der gewünschten Verbindungen die Reaktionsprodukte mit Toluol extrahiert und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie rein dargestellt wird.
- 45 63. Verfahren nach Anspruch 62, **dadurch gekennzeichnet**, daß man aus Kieselgel mit Aceton/Hexan im Verhältnis 1:1 eluiert.
64. Neues Bromgalanthamin der Formel

50

55

AT 401 058 B

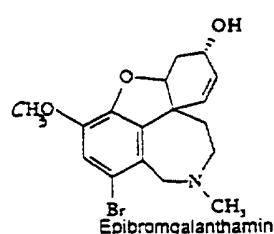
5



10

65. Neues Epibromgalanthamin der Formel

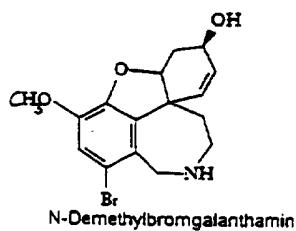
15



20

25 66. Neues N-Demethylbromgalanthamin der Formel

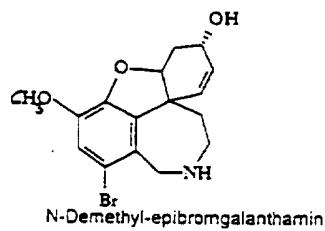
30



35

67. Neues N-Demethyl-epibromgalanthamin der Formel

40



45

50

55