(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București

ROMANIA

(11) Nr. brevet: 114133 B1
(51) Int.Cl.[6] C 07 D 491/02;
A 61 K 31/55;

(12) BREVET DE INVENȚIE

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

(21) Nr. cerere: **94-01669**

(22) Data de depozit: **14.10.1994**

(30) Prioritate: **15.10.1993 US 08137440;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
29.01.1999 BOPI nr. **1/1999**

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

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO - A - 88/08708

(71) Solicitant: **HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, SOMERVILLE, US;**

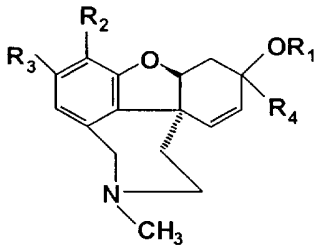
(73) Titular: **HOECHST MARION ROUSSEL, INC., SOMERVILLE, NEW JERSEY, US;**

(72) Inventatori: **KOSLEY, JR. RAYMOND W., BRIDGEWATER, US; DAVIS LARRY, SERGEANTSVILLE, US; TABERNA VERONICA, UNION, US;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) DERIVAȚI DE GALANTAMINĂ

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați de galantamină - ca inhibitori ai acetilcolinesterazei cu formula:



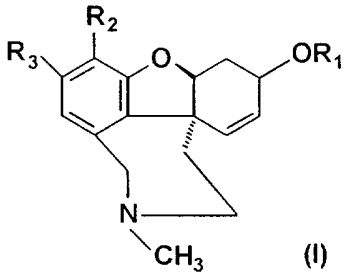
în care R_1 este hidrogen, alchilcabonil, alcoxicarbonil, mono- sau dialchilaminocarbonil, R_2 este hidrogen, alchenilcarboniloxi, cicloalchilcarboniloxi, cicloalchilaminocarboniloxi, heterocicliloxi, alchilxililoxi, R_3 este hidrogen, halogen sau alchil, R_4 este hidrogen sau alchil, utilizați pentru tratamentul disfuncției memoriei, caracterizată prin descreșterea funcției colinergice

Revendicări: 7

RO 114133 B1

Invenția se referă la derivați de galantamină, compuși care pot fi utilizați ca medicamente pentru tratamentul diferitelor disfuncții ale memoriei, caracterizate prin descreșterea funcției colinergice, cum ar fi boala Alzheimer.

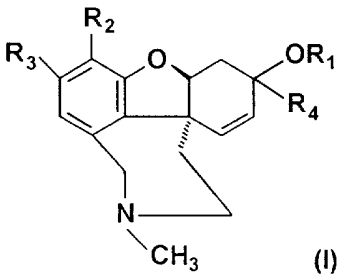
Se cunosc derivați de galantamină, cu formula generală:



(I)

în care: R_1, R_2, R_3 și R_4 au diferite semnificații (WO-A-88-08708), care prezintă proprietăți farmacologice.

Invenția lărgește gama derivaților de galantamină cu noi derivați cu formula generală (I):



(I)

în care: R_1 este un atom de hidrogen, sau un radical alchil-carbonil cu 1-12 atomi de carbon în radicalul alchil, alcoxicarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alcoxi, monoalchil-aminocarbonil cu 1-12 atomi de carbon,în radicalul alchil sau dialchil-aminocarbonil cu 1-8 atomi de carbon, în radicalul alchil; R_2 este hidrogen, alchenilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, cicloalchilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, cicloalchilaminocarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, alchinilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchinil, cicloalchil cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil-alchilcarboniloxi cu 1-12 atomi, în radicalul alchil, heterocicliloxi legat prin oxigen, hetero-ciclilcarboniloxi legat prin oxigen, heterocicliloxi legat prin sulf, heterociclilcarboniloxi legat prin sulf, heterocicliloxi legat prin azot, heterociclilcarbonil-oxi legat prin azot, haloalchilsulfoniloxi, sau alchilsililoxi cu 1-6 atomi de carbon; R_3 este un atom de hidrogen sau halogen sau un radical alchil cu 1-4 atomi de carbon; R_4 este un atom de hidrogen sau un radical alchil cu 1-6 atomi de carbon cu mențiunea că, dacă R_1 și R_2 nu sunt ambele hidrogen, atunci R_3 și R_4 sunt hidrogen și la formele geometrice și optice precum și la stereo-izomerii acestora, sau la sărurile de adiție acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

Invenția se referă la derivați de galantamină cu formula generală (I), în care R_1 este un atom de hidrogen, sau un radical alchilcarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, alcoxicarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alcoxi; R_2 este un atom de hidrogen, sau un radical alchenilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchenil; alchinilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchinil, cicloalchilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil; cicloalchilaminocarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil; cicloalchil cu 3-12 atomi de carbon,în ra-

dicalul alchil -alchilcarboniloxi cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, cicloalchilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul cicloalchil, haloalchilsulfoniloxi cu 1-6 atomi de carbon, în radicalul alchil, alchilsililoxi cu 1-6 atomi de carbon, în radicalul alchil, piridiloxi, tiomorfolinocarboniloxi, furanil-carboniloxi, tienilcarboniloxi, tetrahidrofuranilcarboniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirolidinilcarboniloxi, tetrahidrofuranil-oxi, piperidinil-carboniloxi, azepincarboniloxi, morfolin-carboniloxi sau tetrahidro-izochinolinilcarboniloxi; R_3 este un atom de hidrogen sau halogen; R_4 este un atom de hidrogen sau alchil cu 1-6 atomi de carbon; cu mențiunea că dacă R_1 și R_2 nu sunt ambele hidrogen, atunci R_3 și R_4 sunt hidrogen la toate formele geometrice, optice și stereoizomerii acestora, precum și sărurile de adiție acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

Sunt preferați derivații de galantamină, cu formula generală (I), în care:

R_1 este un atom de hidrogen, sau un radical alchilcarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil sau alcoxicarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alcoxi;R_2 este alchenilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchenil sau alchinilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchinil, cicloalchilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, cicloalchil cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil-alchilcarboniloxi cu 1-12 atomi de carbon în radicalul alchil, piridiloxi, furaniloxi, morfolinocarboniloxi sau tetrahidroizochinolilcarboniloxi; R_3 este hidrogen sau brom; R_4 este hidrogen sau metil.

Invenția se referă și la derivați de galantamină, cu formula generală (I), în care: R_1 este un atom de hidrogen și R_3 și R_4 sunt atomi de hidrogen.

Derivații de galantamină,cei mai preferați, sunt cei cu formula generală (I), în care: R_2 este ciclopropilcarboniloxi, ciclobutilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi, metil-ciclohexilcarboniloxi, adamantilcarboniloxi, adamantilmetilcarboniloxi, 2-metilpropenil-carboniloxi, 2-propinilcarboniloxi, cicloheptilaminocarboniloxi, ciclohexilaminocarboniloxi, morfolinocarboniloxi sau tetrahidroizochinolinilcarboniloxi. Un derivat de galantamină, important, conform invenției, este [(6-O-demetil)-6-O-(1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-2-il)-carbonil]-galantamină sau o sare acidă de adiție, acceptabilă din punct de vedere farmaceutic.

Derivații de galantamină, conform invenției, se utilizează sub formă de compoziție farmaceutică, în amestec cu un agent purtător acceptabil, din punct de vedere farmaceutic, pentru obținerea unui medicament pentru tratamentul disfuncției memoriei, provocată prin descreșterea funcției colinergice.

Invenția prezintă avantaje, prin aceea că, realizează anumiți derivați de galantamină având importante proprietăți pentru tratamentul disfuncției memoriei provocate prin descreșterea funcției colinergice.

Termenul "alchil" se referă la un grup alchil linear sau ramificat, cu un număr definit de atomi de carbon. Exemplele prezentate includ, dar nu sunt limitate, metil, etil, *n*-propil, izopropil, *n*-butil, izobutil, *sec*-butil, *terț*-butil, precum și un lanț drept sau ramificat următoarele: pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil, și pentadecil. Termenul "halo" se referă la clor, fluor, brom și iod.

Termenul "aril" se referă la fenil având 0, 1, 2 sau 3 substituenți independenți, selectați din grupa alchil cu 1-6 atomi de carbon, alcoxi cu 1-6 atomi de carbon, alchilcarbonil cu 1-6 atomi de carbon, în radicalul alchil, halo sau trifluorometil. Termenul "cicloalchil" cuprinde o grupă cicloalchil cu 3-12 atomi de carbon, cum sunt:

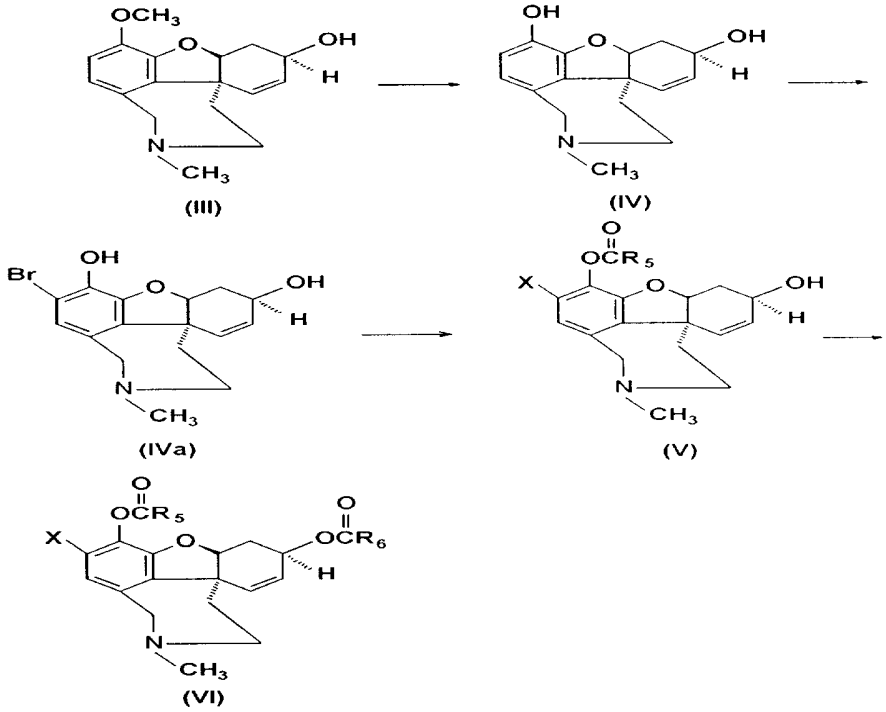
ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclododecil și cu inele multiple alchil, ca de exemplu: norbornanil, adamantil, *cis*-biciclo-[3,3,0]-octanil, camforil, oxotriciclo-[2,2,1,$O^{2,6}$]-heptan-7-il și 3-noradamantil.

Termenul "azot în heterociclu" cuprinde un inel, cu cinci sau șase membri, saturat sau parțial nesaturat, opțional fuzionat, la un inel aromatic, saturat sau nesaturat, având, cel puțin un atom de azot, care este, de asemenea, legat la o parte a moleculei. Exemplele se referă la: morfolină, tetrahidroizochinolină, piperidină, pirolidină, piridină și altele.

Termenul "oxigen în heterociclu" se referă la un inel saturat sau parțial nesaturat, cu cinci sau șase membri, opțional fuzionat, la un alt inel aromatic saturat sau nesaturat, având cel puțin un atom de oxigen, care este, de asemenea, legat la partea adițională a moleculei. Exemplele includ furan, tetrahidrofuran și altele.

Termenul "sulf în heterociclu" se referă la un inel saturat sau parțial nesaturat, cu cinci sau șase membri, opțional fuzionat, la un alt inel aromatic saturat sau nesaturat, având cel puțin un atom de sulf, care este legat la partea adițională a moleculei. Exemplele includ tiofen și altele.

Compușii, conform invenției, sunt preparați pornind de la izomerii optici apropiați ai galantaminei, așa cum este descris mai jos, și cum sunt prezentate în schema I:



Produsul intermediar (6) demetilgalantamină, care are formula (IV), compus cunoscut în domeniu este preparat printr-un proces nou, bazat pe tratarea galantaminei cu formula (III), cu o sare alchiltio de sodiu, paladiu, litiu sau cesiu, de preferat alchiltio, cu 1-4 atomi de carbon, sare de sodiu și litiu, cel mai preferat, fiind EtSLi sau EtSNa. Reacția este realizată, de obicei, într-un solvent polar neprotic, cum ar fi, dimetilformamida sau N-metilpirolidonă sau un solvent protic, cum ar fi, butanol sau pentenol, de preferat, dimetilformamida sau N-metilpirolidonă, la circa 80 până la circa 135 °C, de preferat, la circa 90 până la circa 125 °C.

Compusul, care are formula (VI), în care R_5 este cicloalchilaminocarbonil cu 3-12 atomi de carbon, este preparat prin tratarea compusului, care are formula (IV), cu un compus apropiat izocianat R_4NCO, corespunzător. Reacția este realizată într-un solvent aprotic, cum ar fi de exemplu, tetrahidrofuran, în prezența unei baze, ca de exemplu, carbonat de potasiu, la circa -10 până la 30 °C, pentru un timp, de aproximativ 0,5 până la 4 h.

In cazul, în care R_5 este cicloalchilcarbonil, alchenilcarbonil sau alchinilcarbonil, compusul care are formula (V), este reacționat cu o anhidridă carboxilică corespunzătoare, în prezența unei baze, cum ar fi, 4-dimetilaminopiridină sau clorura acidului carboxilic, în prezența unei baze, cum ar fi, 1,8-diaza-bis-ciclo-[5,4,0]-undec-7-one. Reacțiile sunt realizate, de obicei, într-un solvent neprotic, cum ar fi, de exemplu, cloroform, la circa 0 până la circa 50 °C, de preferat, la circa 15 până la circa 30°C.

In cazul, în care,R_5 este piridil sau alt heterociclu, compusul,care are formula (V), este reacționat cu o halopiridină corespunzătoare sau un alt haloheterociclu în prezența unei baze, cum ar fi, de exemplu, potasiu *t*-butoxid. Reacția este realizată, de obicei, într-un solvent polar neprotic, cum ar fi, de exemplu, dimetilformamida, la circa 25 °C, temperatura camerei, până la circa 150 °C, de preferat, circa 110 °C.

In cazul, în care, R_5 este alchilsilil, compusul care are formula (V), este reacționat cu o halogenură de alchilsilil, la circa 0 până la circa 80 °C, de preferat, la temperatura camerei. Reacția este realizată într-un solvent neprotic, cum ar fi, dimetilformamida sau tetrahidrofuranul.

In cazul, în care, R_5 este haloalchilsulfonil, compusul care are formula (V), este reacționat cu anhidrida acidului sulfonic, de preferință, într-un solvent cum ar fi piridina. Alternativ, reacția poate fi realizată, la circa -60 până la circa -50 °C, în diclormetan sau cloroform, în prezența unei baze, cum ar fi, diizopropiletilamina. Reacția este realizată, de obicei, la circa -10 până la circa 50 °C, de preferat, la circa 0 °C, până la temperatura camerei.

Compusul, care are formula (VI), poate fi preparat pornind de la compusul, care are formula (V). In cazul, în care, R_6 este alchilamino sau arilamino, o soluție din izocianatul apropiat și compusul (V), într-un solvent nonprotic, cum ar fi, tetrahidrofuran, se plasează într-un tub special, la circa 55 până la circa 85 °C, timp, de aproximativ 24 până la 120 h, de preferat, de la circa 60 până la 70 °C, timp, de aproximativ 60 până la aproximativ 80 h.

In cazul, în care, R_6 este alchil sau aril, compusul cu formula (V), este reacționat cu acidul carboxilic corespunzător sau anhidridă, în condițiile descrise mai sus, pentru a obține produsul cu formula (VI).

In cazul, în care, X este brom, compusul cu formula (VI), este tratat cu bromură, în prezența unei amine, cum ar fi, *terț*-butilamină pentru a obține compusul bromurat. Bromura este, mai întâi, adăugată la *t*-butilamină,la circa -20 până la circa -30 °C, apoi, amestecul de reacție este răcit, la circa -80 până la circa -70 °C și este adăugat compusul galantamină. Reacția este realizată, de obicei, într-un solvent organic nepolar, cum ar fi, de exemplu toluenul. Adiția, care urmează acesteia de galantamină, face ca amestecul să fie adus, la circa -80 °C, până la temperatura camerei, într-un interval,de aproximativ 6 până la aproximativ 10 h, de preferat, aproximativ 8 h.

In cazul, în care, R_2 din formula (I), este hidrogen, compusul haloalchilsulfonil din formula (V), este reacționat cu acetat de paladiu și trifenilfosfină, apoi cu trietilenă și acid formic. Reacția este realizată într-un solvent polar, cum ar fi, dimetilformamida, la aproximativ temperatura camerei, până la aproximativ 100 °C, de preferință, la aproximativ 60 până la aproximativ 70 °C.

In cazul, în care, R_4 din formula (I) este alchil, compusul apropiat este reacționat cu o bromură alchilmagneziu, în prezența clorurii de cerium (III). Reacția este realizată într-un solvent nonprotic, cum ar fi, tetrahidrofuran, la circa -10 °C până la aproximativ temperatura camerei, de preferat, la circa 0 °C.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. *6-O-demetilgalantamină*

La o soluție omogenizată de 20 ml de dimetilformamidă anhidră, la -40 °C, sub atmosferă de azot, se adaugă 0,57 ml (0,48 g) de etantiol. Amestecul se omogenizează, timp de câteva minute, la -40 până la -30 °C, după care se adaugă 2,84 ml de 2,5 M butillitiu în hexan; adaosul se face încet, cu grijă, prin injecție cu seringa, la temperatura, de -40 până la -50 °C. Soluția este apoi încălzită, până la temperatura camerei, timp de 15 min, apoi se aduce la 50 °C, sub vacuum și din nou, este răcită, la -30 °C. Soluția obținută se adugă la o soluție formată din 0,57 g de galantamină 5,7 ml de dimetilformamidă anhidră. Amestecul se omogenizează, la 95 - 100 °C, timp de 2 h și apoi, la 100 - 105 °C, timp de 3 h, după care a urmat răcirea, la temperatura camerei, și se concentrează până la obținerea unui ulei. Uleiul astfel obținut se dizolvă în cloroform, se amestecă cu clorură de amoniu, se realizează mediul bazic, cu bicarbonat de sodiu soluție apoasă și se extrage de 4 ori, cu triclormetan. Apoi, se acidulează *p*H-ul stratului apos, până la *p*H = 9 - 10, cu hidroxid de amoniu și, din nou, se extrage de 4 ori cu cloroform. Extractele organice combinate, colectate, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează până la obținerea unui ulei. Uleiul se dizolvă într-un amestec degazat, de 5 % metanol/ cloroform și se introduce într-o coloană cu silicagel, eluția realizându-se cu același amestec de solvanți, apoi cu 10 % metanol/ cloroform, obținându-se un produs solid de culoare bej. Materialul se dizolvă în acetonă și, apoi se lasă să cristalizeze peste noapte, obținându-se, în final 0,298 g de 6-O-demetilgalantamină, cu punct de topire,de 225-229 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{16}H_{19}NO_3$:	C =	70,31	H =	7,01	N =	5,12
-Determinat:		70,14		7,29		4,96

Exemplul 2. *[(6-O-demetil)-6-O-(1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-2-il)carbonil]-galantamină clorhidrat*

La o suspensie omogenizată de 0,494 g de 6-O-demetil-galantamină în 7 ml de diclormetan uscat se adaugă 0,311 g de 1,1'-carbonildiimidazol. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de o oră, se răcește într-o baie cu gheață și se adaugă 0,35 ml de acid acetic, apoi 0,27 ml de 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină. Amestecul se aduce la temperatura camerei și se omogenizează la această temperatură, timp de 15 h. Soluția se răcește, din nou, în baie de gheață, se toarnă într-o soluție saturată de bicarbonat de sodiu, se extrage din diclormetan, se spală cu apă și se concentrează până la obținerea unui ulei. Materialul se dizolvă în etilacetat/eter și sarea clorhidrat precipită, prin adăugarea de acid clorhidric eterat,

pentru a se obține 0,346 g de produs solid, de culoare albă, cu punct de topire,de 258-260 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{26}H_{28}N_2O_4.HCl$: C=66,59 H=6,23 N=5,97

-Determinat: 66,21 6,26 5,90

Exemplul 3. *6-O-demetil-6-O-(cicloheptilaminocarbonil)-galantamină clorhidrat*

La un amestec de 0,81 g de 6-O-demetilgalantamină și 0,82 g de carbonat de potasiu măcinat se adaugă 13,5 ml tetrahidrofuran uscat, prin injecție, cu seringa. Suspensia se răcește, la 0 °C, după care se adaugă 0,60 ml de cicloheptil izocianat, cu grijă, prin injectare cu seringa. Amestecul se agită, în continuare, la 0 °C, timp de 30 min și apoi, la temperatura camerei, timp de 45 min. Soluția se toarnă într-o coloană cromatografică cu silicagel și 3% metil alcool/cloroform și se realizează eluția cu același amestec de solvenți urmat de 5 % metanol alcool/cloroform. Fracțiunile, conținând produsul, se combină, se colectează și se concentrează pentru a obține un produs solid, de culoare albă, în cantitate, de 1,28 g. Produsul solid se dizolvă în diclorometan, se diluează cu etileter și se precipită sarea clorhidrat, prin adăugare de acid clorhidric eterat, obținându-se 1,07 g de 6-O-demetil-(cicloheptilamino-carbonil)-galantamină clorhidrat,cu punct de topire,de 224-226 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{24}H_{30}N_2O_4.HCl$: C=64,20 H=7,41 N=6,24

-Determinat: 63,78 7,47 6,17

Exemplul 4. *6-O-demetil-(cicloheptilaminocarbonil)-galantamină clorhidrat*

La o suspensie omogenizată de 0,8 g 6-O-demetilgalantamină, 0,8 g de carbonat de potasiu măcinată și 14 ml de tetrahidrofuran într-o baie de gheață se adaugă 0,48 ml ciclohexilizocianat. Suspensia se omogenizează în baia de gheață, timp de 30 min, și apoi, la temperatura camerei, timp de 30 min. Amestecul se filtrează apoi, în coloană cromatografică cu silicagel și 3 % metanol/cloroform realizându-se eluția, cu același amestec de solvenți și apoi, cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile, conținând produsul, se concentrează realizându-se un ulei, care se dizolvă în eter și sarea clorhidrat, precipită, prin adăugarea de acid clorhidric eterat. Materialul se izolează prin filtrare și se usucă obținându-se 0,637 g de produs solid, de culoare albă. Cristalizarea, prin triturare din etanol, conduce la obținerea unui produs pur analitic de 6-O-demetil-6-O-(ciclohexilaminocarbonil)-galantamină clorhidrat, cu punct de topire,de 238-240 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{23}H_{30}N_2O_4.HCl$: C=63,51 H=7,18 N=6,44

-Determinat: 63,32 7,18 6,20

Exemplul 5. *7-bromo-6-O-demetilgalantamină*

La o soluție omogenizată de 1,38 ml (0,966 g) de *t*-butilamină în 36 ml de toluen azeotropic uscat, la temperatura, de -20 până la -30 °C, se adaugă sub formă de picături 0,34 ml (1,05 g) de bromură, astfel, încât, temperatura să rămână în domeniul -20 până la -30 °C. Apoi, soluția se răcește, până la -70 maximum -75 °C și se adaugă, în picături, o soluție de 3 g de 6-demetilgalantamină în 15 ml dimetilformamidă, astfel, încât, temperatura să nu crească mai mult, de -70 °C. Soluția se omogenizează, timp de 2 h, la -70 până la -78 °C și apoi, se încălzește încet, până la temperatura camerei, timp de 6 h. Soluția se răcește din nou, la 0 °C,

se toarnă într-o baie ce conține gheață/bicarbonat de sodiu/apă și se extrage cu cloroform. Fracțiunea apoasă se saturează cu clorură de sodiu și se extrage de 3 ori cu cloroform. Extractele cu cloroform se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează, până la obținerea unui ulei,care se purifică în continuare prin HPLC, folosind un Water Prep 500 Instrument și se realizează eluția cu 3 % metanol/cloroform, apoi cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile conținând produsul pur se combină și se concentrează recoltându-se 1,83 g (47,3 %) bazat pe 6-demetil galantamină, 78,9 % bazat pe bromură, reactant limită. Cristalizarea produsului din acetonă a dus la obținerea de 7-bromo-6-O-demetil galantamină, analitic pură, cu punct de topire,de 138-141 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{16}H_{18}BrNO_3$:	C=54,56	H=5,15	N=3,98
-Determinat:	54,62	5,50	3,61

Exemplul 6. *6-O-demetil-6-O-(morfolinocarbonil)galantamină clorhidrat*

La o suspensie omogenizată de 0,80 g de 6-O-demetil-galantamină în 11,2 ml diclormetan se adaugă 0,50 g de 1,1'-carbonil-diimidazol. Amestecul se omogenizează, la temperatura camerei și se răcește într-o baie de gheață, timp de o oră. La amestecul obținut se adaugă 0,57 ml acid acetic, apoi 0,31 ml morfolină, la temperatura, de 0 °C. Amestecul se omogenizează continuu, la temperatura camerei, timp de 3,5 h și se răcește din nou, la temperatura, de 0 °C. Amestecul se toarnă într-o soluție rece de bicarbonat de sodiu și se extrage de două ori cu cloroform.

Straturile organice se colectează și se usucă pe sulfat de sodiu, apoi se filtrează și se concentrează până la obținerea unui ulei de culoare galbenă. Uleiul se dizolvă în 3 % metanol/cloroform și se pipetează într-o coloană cromatografică, cromatografie în flacără, cu silicagel și 3 % metanol/cloroform și se realizează eluția cu același amestec de solvenți, apoi cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile conținând produsul se combină și se concentrează realizându-se 0,86 g de produs uleios, care se dizolvă în etil eter/cloroform, iar sarea clorhidrat se precipită prin adiția de acid clorhidric eterat, realizându-se 0,65 g de 6-O-demetil-6-O-(morfolinocarbonil) galantamină clorhidrat, care este un solid de culoare albă. Produsul solid se recristalizează din acetonitril/izopropilalcool obținându-se materilalul final, cu punct de topire,de 263-265 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{21}H_{26}N_2O_5.HCl$:	C=59,64	H=6,44	N=6,62
-Determinat:	59,60	6,09	6,72

Exemplul 7. *6-O-demetil-6-O-(ciclopropancarbonil)- galantamină clorhidrat*

La un amestec omogenizat de 0,80 g (2,92 mmol) de 6-O-demetilgalantamină în 8 ml cloroform uscat se adaugă 0,44 ml (2,94 mmol) de 1,8-diazabiciclo-[5,4,0]-undec-7-enă. Amestecul se omogenizează, la temperatura, de 0 °C, timp de 10 h, după care se adaugă 0,29 ml (3,19 mmol) de ciclopropancarbonil clorură prin injectare cu seringa. Amestecul se încălzește, până la temperatura camerei, și se omogenizează la această temperatură, timp de 2 h, apoi se toarnă într-o soluție saturată, rece, de bicarbonat de sodiu și se extrage de două ori cu cloroform. Stratul apos se combină cu clorura de sodiu, după care se extrage de două ori cu cloroform. Stratul organic se combină, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează până la obținerea unui ulei de culoare galbenă. Uleiul se dizolvă în cloroform, se pipetează

pe o coloană cromatografică, cromatografie - flash, cu silicagel și 3 % metanol/cloroform și se realizează eluția, cu același amestec de solvenți, apoi cu 5 % matanol/cloroform. Fracțiunile conținând produsul pur se combină și se concentrează colectându-se 0,76 g (2,23 mmol, 76 %) de produs solid de culoare albă. Produsul solid se dizolvă în dietileter, iar sarea clorhidrat se precipită prin adiția de acid clorhidric eterat realizându-se 0,56 g (1,65 mmol, 56 %), de 6-O-demetil-6-O-(ciclopropancarbonil)- galantamină clorhidrat, cu punct de topire,de 244-245 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{20}H_{23}NO_4.HCl$:	C=63,57	H=6,40	N=3,71
-Determinat:	63,29	6,39	3,74

Exemplul 8. *6-O-demetil-6-O-(ciclopropancarbonil)- galantamină clorhidrat hemihidrat*

La o suspensie omogenizată de 1,0 g (3,66 mmol) de 6-O-demetilgalantamină în 8,0 ml de cloroform uscat se adaugă 0,55 ml (3,67 mmoli) de 1,8-diazabiciclo-[5,4,0]-undec-7-ene. Suspensia se omogenizează la temperatura, de 0 °C, timp de 10 min, după care se adaugă 0,47 g (4,0 mmol) de ciclobutancarbonil clorură. Amestecul de reacție se aduce la temperatura camerei și se omogenizează, la această temperatură, timp de 3 h, după care se toarnă într-o soluție saturată, rece, de bicarbonat de sodiu. Amestecul se extrage cu o porție de cloroform și stratul apos se tratează cu clorură de sodiu și se extrage de două ori cu cloroform. Straturile organice se combină, se colectează, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează până la obținerea unui ulei. Uleiul se dizolvă în cloroform și se pipetează pe o coloană cromatografică, cromatografie-flash, cu silicagel și 3 % metanol/cloroform și se realizează eluția cu același amestec de solvenți și apoi cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile apropiate se combină și se concentreză până la obținerea unui produs solid, în cantitate de 0,71 g (1,77 mmol; 48 %). Produsul solid se dizolvă în dietil eter și cloroform, iar sarea de clorhidrat se precipită prin adiția de acid clorhidric eterat, obținându-se, în final, 6-O-demetil-6-O-(ciclopropancarbonil)-galantamină clorhidrat hemihidrat, cu punct de topire,de 200-203 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{21}H_{25}NO_4.HCl$:	C=62,92	H=6,79	N=3,49
-Determinat:	62,68	6,84	3,43

Exemplul 9. *6-O-demetil-6-O-(1-metilciclohexancarbonil)-galantamină clorhidrat hemihidrat*

La o suspensie omogenizată de 0,37 g (2,63 mmol) de acid 1-metil-1-ciclohexancarboxil în 1,0 ml cloroform se adaugă 0,54 g (2,61 mmol) de 1,3-diciclohexil carbodiimidă dizolvată 1,0 ml cloroform, apoi 0,71 g (2,62 mmol) de 6-O-galantamină și 3,17 g (2,59 mmol) de 4-dimetil-aminopiridină dizolvată în 1,5 ml cloroform. Amestecul se omogenizează la temperatura camerei, peste noapte, după care se toarnă într-o soluție saturată, la rece, de bicarbonat de sodiu și se extrage de două ori cu cloroform. Stratul apos se combină cu clorură de sodiu, după care se extrage de două ori cu cloroform. Straturile organice se combină, se colectează, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează până la obținerea unui ulei de culoare galbenă. Uleiul se dizolvă în cloroform, se filtrează într-o coloană cromatografică, cromatografie-flash, cu silicagel și 3 % metanol/cloroform, iar eluția se realizează cu

același amestec de solvenți și apoi, cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile, conținând produsul pur, se combină și se concentrează pentru obținerea unui produs solid de culoare albă, în cantitate de 0,49 g (1,25 mmol; 48 %). Produsul solid se dizolvă în dietilester, iar sarea de clorhidrat se precipită prin adiția de acid clorhidric eterat, pentru obținerea de 6-O-demetil-6-O-(1-metilciclohexancarbonil)-galantamină clorhidrat hemihidrat, cu punct de topire,de 256-258 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{24}H_{31}NO_4.HCl$:	C=66,42	H=7,43	N=3,23
-Determinat:	66,66	7,47	3,17

Exemplul 10. *6-O-demetil-6-O-[(adamantan-1-il)-carbonil]-galantamină clorhidrat*

La o soluție omogenizată de 0,59 g (3,28 mmol) de acid 1-adamantan carboxilic în 1,5 ml cloroform se adaugă 0,68 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimidă dizolvată în 0,5 ml cloroform, apoi 0,90 g (3,28 mmol) de 6-O-demetil- galantamină și 0,40 g de 4-dimetil-aminopiridină dizolvată în 0,5 ml cloroform. Amestecul de reacție se omogenizează la temperatura camerei, timp de 5 h, după care se filtrează într-o coloană cromatografică, cromatografie-flash, cu silicagel și 3 % metanol/cloroform, apoi cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile conținând produsul pur, se combină, se colectează și se concentrează, până la obținerea unui produs solid de culoare albă în cantitate de 0,67 g (1,54 mmol; 47 %). Produsul solid se dizolvă în cloroform și se diluează cu dietilester și sarea de clorhidrat se precipită prin adiție de acid clorhidric eterat. Recristalizarea din acetonitril/izopropanol, apoi uscarea la 78°C, sub vacuum înaintat, a condus la obținerea produsului 6-O-demetil-6-O-[(adamantan-1-il)-carbonil]-galantamină clorhidrat, cu punctul de topire,de 258-260 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{27}H_{33}NO_4.HCl$:	C = 68,70	H = 7,26	N = 2,98
-Determinat:	68,46	7,48	2,87

Exemplul 11. *6-O-demetil-6-O-[(adamantan-1-il)-metil-carbonil]-galantamină clorhidrat*

La o suspensie omogenizată de 0,71 g (3,67 mmol) de acid 1-adamantan acetic în 2,5 ml cloroform se adaugă 0,75 g (3,67 mmol) de 1,3-diciclohexil carbodiimidă dizolvată în 1,0 ml cloroform, apoi 1,0 g (3,66 mmol) de 6-O-demetil-galantamină în 2,0 ml cloroform și 0,45 g (3,67 mmol) de dimetil aminopiridină. Amestecul se omogenizează, timp de 2 h, după care se filtrează într-o coloană cromatografică, cromatografia-flash, cu silicagel și 3 % metanol/cloroform, iar eluția se realizează cu același amestec de solvenți, apoi cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile apropiate se combină și se concentrează, până la obținerea unui produs solid de culoare albă, în cantitate de 1,16 g (2,58 mmol; 70 %). Produsul solid se dizolvă în dietileter, iar sarea de clorhidrat se precipită prin adăugare de acid clorhidric eterat, colectându-se final 0,90 g (1,86 mmol, 51 %) de 6-O-demetil-6-O-[(adamantan-1-il)-metil-carbonil]-galantamină clorhidrat, cu punct de topire,de 253-255 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{28}H_{35}NO_4.HCl$:	C=69,19	H=7,47	N=2,88
-Determinat:	68,93	7,51	2,85

Exemplul 12. *6-O-demetil-6-O-(2-metil-1-propenilcarbonil)-galantamină clorhidrat*

La o soluție rece 2,0 g (7 mmol) de 6-O-demetilgalantamină, 1,10 ml (7 mmol) de trietilamină și 0,01 g (0,1 mmol) de 4-dimetilaminopiridină în 70 ml diclormetan se adaugă în picături 0,8 ml (7 mmol) de 3,3-dimetil acriloil clorură, în 10 ml diclormetan, după omogenizare la temperatura camerei, timp de 3 h, amestecul se adaugă la o coloană cromatografică cu silicagel, iar eluția se realizează, cu 3 % metanol/diclormetan prin HPLC. Fracțiunile dorite se combină, colectat și apoi, se evaporă obținându-se un produs solid de culoare albă, în cantitate,de 1,6 g (64 %),cu punct de topire,de 74-75 °C,cu înmuiere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{21}H_{25}NO_4.HCl$:	C=64,36	H=6,69	N=3,57
-Determinat:	64,18	6,73	3,51

Exemplul 13. *6-O-demetil-6-O-(propenilcarbonil)-galantamină clorhidrat*

La un amestec omogenizat de 0,61 g (7,31 mmol) de 2-acid butanoic în 3,0 ml cloroform se adaugă 1,51 g (7,31 mmol) de 1,3-diciclohexilcarbodiimidă dizolvată în 2,0 ml cloroform, apoi 1,99 g (7,31 mmol) de 6-O-demetilgalantamină, 2,0 ml cloroform și 0,09 g (0,73 mmol) de 4-dimetilaminopiridină dizolvată în 0,5 ml cloroform. Amestecul de reacție se omogenizează, la temperatura camerei, timp de 30 min, după care se toarnă într-o soluție saturată, rece, de bicarbonat de sodiu și se extrage o singură dată cu cloroform. Stratul apos se combină cu clorură de sodiu, după care se extrage de două ori cu cloroform, iar extractele de cloroform colectate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează până la obținerea unui ulei de culoare brun închis. Uleiul se dizolvă în cloroform, se filtrează într-o coloană cromatografică, cromatografia-flash, cu silicagel și 3 % metanol/ cloroform, iar eluția se realizează cu același amestec de solvenți, apoi cu 5 % metanol/cloroform. Fracțiunile, conținând produsul pur, se combină și se concentrează, până la obținerea unui ulei de culoare galbenă, în cantitatea, de 1,84 g (5,41 mmoli; 74 %). Uleiul se dizolvă în dietil eter, iar sarea de clorhidrat se precipită prin adiția de acid clorhidric eterat obținându-se, în final 1,0 g (2,67 mmol; 37 %) de 6-O-demetil-6-O-(propenilcarbonil)-galantamină clorhidrat,punct de topire,de 191-195 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$:	C=63,91	H=5,90	N=3,73
-Determinat:	63,38	5,73	3,59

Exemplul 14. *6-O-demetil-6-O-(piridin-2-il)galantamină clorhidrat*

Un amestec de 2,0 g (7,33 mol) de 6-O-demetil-galantamină și 822,1 mg (7,33 mol) de potasiu-*t*-butoxid, în 20 ml dimetilformamidă se omogenizează, timp de 10 min. Amestecul se încălzește, la 110 °C și se adaugă 0,630 ml de 2-fluoropiridină (7,33 mol). Amestecul de reacție se omogenizează, la temperatura,de 110 °C, timp de 2 h, la care se adaugă 177,8 mg (1,47 mmol) de bicarbonat de potasiu, dizolvat în 0,2 ml dimetilformamidă și 0,126 ml (1,47 mmol) de 2-fluoropiridină. Amestecul se omogenizează, timp de încă 2 h, la temperatura, de 110 °C. După 2 h se adaugă, în plus, 177,8 mg (1,47 mmol) bicarbonat de potasiu, dizolvat în 0,2 dimetilformamidă și 0,126 ml (1,47 mmol) de 2-fluoropiridină, iar amestecul se omogenizează, din nou, timp de 2 h, la temperatura, de 110 °C. Amestecul de reacție se răcește treptat și apoi, se toarnă într-un amestec de 200 ml gheață și apă. Soluția apoasă se saturează cu clorură de sodiu și se extrage de 3 ori, cu 150 ml cloroform.

Straturile organice se colectează, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează. Uleiul rezultat se trece prin coloană cromatografică via HPLC, folosind

1 % metanol/cloroform. Fracțiunile, conținând produsul, se concentrează pentru obținerea unei cantități de 1,32 g (3,79 mmol; 51,7 %) de produs, care se recristalizează din etilacetat în două șarje, pentru o cantitate de 692 mg produs de culoare albă, solid. Acest solid se dizolvă în 10 ml cloroform și se adaugă 10 ml dietilester și acid clorhidric eterat. Sarea precipitată se usucă, timp de 2 h, la temperatura, de 80 °C și apoi, încă 2 h, la temperatura, de 111 °C, pentru obținerea unei cantități de 679 mg (25,2 %) de 6-O-demetil-6-O-(piridin-2-il)-galantamină clorhidrat, cu punct de topire,de 250-251 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{21}H_{22}N_2O_3.HCl$:	C=63,71	H=6,11	N=7,08
-Determinat:	63,86	6,01	7,03

Exemplul 15. *6-O-demetil-6-O-trifluorometilsulfonil-galantamină clorhidrat*

O soluție omogenizată de 2,0 g (7,33 mmol) de 6-O-demetilgalantamină în 8ml piridină uscată, se răcește într-o baie cu gheață și sare. Soluției i se adaugă în picături, cu grijă, timp de câteva minute, o cantitate de 1,23 ml (2,07 g, 7,34 mmol) de anhidridă a acidului trifluorometansulfonic. Soluția se răcește treptat, până la temperatura camerei și apoi, se omogenizează timp, de 16 h. Soluția se toarnă într-un amestec format din apă/gheață/cloroform, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează până la obținerea unui ulei. Acest material se dizolvă în cloroform și se trece prin coloana cromatografică cu silicagel, eluția realizându-se, cu 1 % metanol/ cloroform, apoi cu 2 % metanol/cloroform. Fracțiunile, conținând produsul pur, se combină și se concentrează pentru obținerea cantității de 0,625 g produs solid, de culoare galbenă. Materialul se dizolvă în eter și se precipită sarea de clorhidrat, prin adiția de acid clorhidric eterat, se izolează prin filtrare, se spală cu eter și se usucă pentru a obține produsul 6-O-trifluorometil-sulfonil-galantamină clorhidrat, cu punct de topire,de 219-220 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{17}H_{18}F_3NO_5S.HCl$:	C = 46,21	H=4,33	N=3,17
-Determinat:	45,79	4,29	2,86

Exemplul 16. *6-O-demetil-6-O-(t-butildimetilsilil)-galantamină clorhidrat*

La o soluție rece 3,0 g (11 mol) de 6-O-demetil galantamină și 1,9 g (28 mmol) imidazol în 30 ml dimetilformamidă, se adaugă sub formă de picături o soluție de tetrahidro-furan, cu 12 ml (12 mmol) clorură de *t*-butildimetilsilil, 1 M - soluție în tetrahidrofuran. După omogenizare, la temperatura camerei, timp de 20 h, amestecul se toarnă în apă, se omogenizează timp,de 5 min și apoi, se extrage cu etilacetat 3 ori. Stratul organic se spală cu apă, cu soluție saturată de clorură de sodiu și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. După filtrare, solventul se evaporă obținându-se un ulei de culoare galbenă în cantitate de 4 g, care se trece prin coloană cu silicagel, realizându-se eluția cu 3 % metanol/diclorometan via HPLC. Fracțiunile dorite se combină și se eluează până la obținerea unui produs solid de culoare albă, în cantitate de 2,5 g (60 %), cu punct de topire,de 88-90 °C. Acest material se dizolvă în metanol, se acidulează, până la *p*H=1, cu acid clorhidric eterat și apoi, se diluează cu eter. Precipitatul alb rezultat se colectează și se usucă realizându-se cantitatea de 1,7g (36%) produs solid incolor, cu punct de topire,de 199 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{22}H_{33}NO_3Si.HCl$:	C=62,31	H=8,08	N=3,30
-Determinat:	62,00	8,20	3,21

Exemplul 17. *6-O-demetil-6-O-(trietilsilil)-galantamină clorhidrat*

La o soluție rece de 3,0 g (11 mmol) 6-O-demetil galantamină și 1,9 g (28 mmol) de imidazol în 35 ml dimetilformamidă, se adaugă sub formă de picături o soluție de cloro-trietilsilan 1 M soluție în 12 ml (12 mmol) tetrahidrofuran. După omogenizare, la temperatura camerei, timp de 20 h, amestecul se toarnă în apă, se omogenizează timp, de 5 min și apoi, se extrage cu etilacetat, de două ori. Stratul organic se spală cu apă, cu o soluție saturată de clorură de sodiu și apoi, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Filtrarea și concentrarea filtratului obținut conduce la realizarea cantității de 4,0 g (90 %), de produs galben uleios, care se trece prin coloană cromatografică cu silicagel, eluția realizându-se, cu 5 % metanol/diclorometan via HPLC. Fracțiunile dorite se combină și apoi,se evaporă până la obținerea unui produs solid de culoare albă, 2,4 g (57 %), cu punct de topire,de 128-130 °C. Acest material se recristalizează din eter, obținându-se, în final, cantitatea de 1,4 g cristale albe (30 %), cu punct de topire,de 128-130 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{22}H_{33}NO_3Si$:	C=68,17	H=8,50	N=3,61
-Determinat:	67,81	8,71	3,60

Exemplul 18. *6-O-demetil-6-O-(triizopropilsilil)galantamină clorhidrat*

La o soluție rece 3,0 g (11mmol) de 6-O-demetil-galantamină și 1,9 g (28 mmoli) de imidazol în 30 ml dimetilformamidă se adaugă sub formă de picături, 2,6 ml (12 mmol) clorură de triizopropilsilil, în 5 ml dimetilformamidă. După omogenizare la temperatura camerei, timp de 20 h, amestecul se toarnă în 200 ml apă, se omogenizează timp, de 5 min și apoi, se extrage cu etilacetat (2 x 100 ml). Stratul organic se spală cu apă, cu soluție saturată de cloruă de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. După filtrare, filtratul se evaporă sub vacum, până la obținerea unui ulei de culoare galbenă, circa 4 g, care se trece printr-o coloană cromatografică cu silicagel, eluția realizându-se, cu 3 % metanol/diclorometan, via HPLC. Fracțiunile dorite se combină și se evaporă sub vacum, până la obținerea unui produs solid, de culoare galbenă, în cantitate, de 3,5 g, cu punct de topire,de 53-56 °C. O cantitate de 1,0 g, din acest material, se dizolvă în metanol, se acidulează pentru *p*H=1, cu acid clorhidric eterat și apoi, se diluează cu eter. Precipitatul alb rezultat se colectează și se usucă obținându-se o cantitate de 1,0 g (90 %), de produs solid,incolor,cu punct de topire,de 235 °C, cu descompunere.

Analiza(%):

-Calculat pentru. $C_{25}H_{39}NO_3Si.HCl$:	C=64,41	H=8,65	N=3,01
-Determinat:	64,15	8,42	2,84

Exemplul 19. *6-O-demetil-6-O-(trimetilsilil)galantamină clorhidrat*

La o soluție rece de 3,0 g (11 mmol) de 6-O-demetil-galantamină și 1,9 g (28 mmol) imidazol în 30 ml dimetilformamidă, se adaugă clorotrimetilsilan 1,0 M,în 12 ml (12 mmoli) DCM, sub formă de picături. După omogenizare, la temperatura camerei, timp, de 20 h, amestecul se toarnă în 200 ml apă, se omogenizează, timp, de 5 min și apoi, se extrage de două ori, cu 100 ml etilacetat. Stratul organic se spală cu apă, cu soluție saturată de clorură de sodiu și apoi, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. După filtrare, filtratul se evaporă sub vacuum, până la obținerea unui ulei de culoare galbenă, în cantitatea de 3,0 g. Uleiul se trece prin coloană cromatografică cu silicagel și se realizează eluția, cu 5 % metanol/diclorometan, via HPLC.

Fracțiunile dorite se combină și apoi, se evaporă până la obținerea unui produs solid,de culoare albă, în cantitate, de 1,4 g (37 %), cu punct de topire,de 173-174°C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{19}H_{27}NO_3Si$:	C=66,04	H=7,88	N=4,05
-Determinat:	65,63	7,89	3,98

Exemplul 20. *6-O-demetilgalantamină clorhidrat*

La o soluție omogenizată de 1,0 g (2,47 mmol) 6-O-demetil-6-O-(trifluormetil-sulfonil galantamină, recristalizată și 33 ml (0,126 mmol) de trifenilfosfină, în 40 ml dimetilformamidă uscată, se adugă 55,5 mg (0,248 mmol) de paladiu (I) acetat, apoi 1,05 ml trietilamină și 0,185 ml de acid formic 96 %. Soluția se omogenizează, la temperatura, de 60-65 °C, timp de 10 h, apoi, se răcește, până la temperatura camerei, se toarnă într-o baie, cu gheață/bicarbonat de sodiu, se extrage cu cloroform, se concentrează până la obținerea unui ulei și se toarnă printr-o coloană cromatografică cu silicagel, eluția realizându-se, cu 1 %, 2 % și 5 % metanol/cloroform, porții succesive. Fracțiunile, conținând produsul, se combină și se concentrează, până la apariția unui produs solid, în cantitate, de 0,53 g. Materialul se dizolvă în cloroform, se diluează cu eter, se filtrează,iar sarea de clorhidrat se precipită prin adiție de acid clorhidric eterat. Materialul se cristalizează din acetonitril pentru a se obține un produs solid, în cantitate, de 0,315 g, cu punct de topire,de 242-244 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{16}H_{19}NO_3$.HCl:	C =	65,41	H=6,86	N=4,77
-Determinat:		65,31	6,78	4,67

Exemplul 21. *3-(alfa-metil)-galantamină clorhidrat*

1,63 g (6,63 mmol) de clorura de ceriu (III) se încălzește, la temperatura, de 130-140 °C, timp de 2 h și apoi, se răcește când se adaugă 25 ml de tetrahidrofuran uscat, iar suspensia astfel obținută se omogenizează, peste noapte, la temperatura camerei. Apoi, suspensia se răcește într-o baie, cu gheață și sare și se adaugă 2,2 ml de metil magneziu bromură 3 M, în dietil eter. Amestecul se omogenizează într-o baie cu gheață, la temperatura respectivă, timp de 1,5 h, apoi se adaugă o suspensie de 1,25 g (4,39 mmol) de narwedin, în 12,5 ml tetrahidrofuran. Suspensia rezultată se omogenizează, timp de 30 min și apoi, se toarnă într-o baie ce conține gheață/clorură de amoniu/cloroform. Amestecul se alcalinizează cu bicarbonat de sodiu, se extrage cu cloroform, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrază și se concentrează, până la obținerea unui ulei. Uleiul se trece printr-o coloană cromatografică cu silicagel, eluția realizându-se cu cloroform, apoi cu 2 % metanol/cloroform/hidroxid de amoniu, saturat. Fracțiunile, conținând produsul, se combină și se concentrează, colectându-se 0,91 g de produs uleios. Acest produs se dizolvă în etilacetat și se trece prin coloană cromatografică, cromatografie-flacără, cu silicagel, eluția realizându-se cu 2 %, 5 % și respectiv 10 % izopropil alcool/etilacet/hidroxid de amoniu, saturat. Fracțiunile, conținând produsul, se combină și se concetrează până la obținerea unui ulei, care se dizolvă în eter, se răcește și se adaugă acid clorhidric eterat. Suspensia se filtrează, iar reziduul se spală cu eter și se usucă, timp de 2 h, la temperatura de 80 °C. Solidul rezultat se triturează cu acetonitril fierbinte, se centrifughează și se usucă colectându-se 0,2 g produs finit, cu punctul de topire,de 237-240 °C.

Analiza(%):

-Calculat pentru: $C_{16}H_{23}NO_3$.HCl: C=63,99 H=7,16 N=4,15

-Determinat: 63,83 7,15 4,00

Compușii care au formula (I), din prezenta invenție, pot fi utilizați pentru tratamentele diferitelor disfuncții ale memoriei, caracterizate prin descreșterea funcției colinergice, cum ar fi îmbolnăvirea Alzheimer. Compușii, conform invenției, prezintă avantaje din cauza faptului că: sunt mai puțin toxici și/sau mai eficienți, decât compușii cunoscuți până acum în domeniu. In plus, derivații ester și carbonat de 6-O-demetil, conform invenției, pot fi transformați în 6-O-demetil galantamină, inhibitor cunoscut al acetilcolinesterazei. Utilitatea acestora este manifestată, prin abilitatea acestor compuși de a inhiba enzima acetilcolinesterazei și prin aceasta, să crească nivelul de acetilcolină în creier. Abilitatea de inhibiție a acetilcolinesterazei este determinată prin metoda fotometrică recomandată de Ellman și colab,. Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961). Rezultatele procesului de inhibiție a acetilcolineterazei, pentru unii din compușii, conform prezentei invenții, sunt prezentate, în tabelul I, alături de compușii de referință:

Tabelul I

Încercarea de inhibiție a acetilcolinesterazei

Compusul	IC_{50} CHE I
(6-O-demetil)-6-O-(1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-2-il)-carbonil galantamină hidroclorurată	0,0009
Tacrin	0,32

Această proprietate poate fi, în mod cert, determinată, prin abilitatea acestor compuși de a redresa colinergic deficiența de memorie,prin încercarea Dark Avoidance, încercarea la cameră obscură-teamă. La această încercare, șoarecele este testat pentru a-și aminti, prin abilitatea memoriei, de un stimul neplăcut într-o perioadă de 24 h. Un șoarece este plasat într-o cameră, care conține un compartiment întunecat. O sursă de lumină puternică, incandescentă este plasată în compartimentul obscur, unde șocul electric este administrat prin plăci metalice din podeaua camerei. Animalul este scos din aparatura de testare și testat din nou, 24 h, mai târziu, pentru abilitatea acestuia de a-și aminti șocul electric.

Dacă scopolamina, un produs anticolinergic, care este cunoscut de a degrada memoria, este administrată înaintea expunerii inițiale a animalului în camera de testat, atunci animalul reintră în compartimentul obscur într-un timp mult mai scurt, după ce a fost plasat în camera de testare 24 h, mai târziu. Efectul scopolaminei este blocat prin compuși de testare activi, care au ca rezultat, mărimea intervalului de timp, înaintea intrării în compartimentul obscur.

Rezultatele testului sunt exprimate în procente al unui grup de animale, în care efectul scopolaminei este blocat, manifestat prin creșterea intervalului, între plasarea în camera de testare și reintrarea în compartimentul obscur. Rezultatele încercării Dark Avoidance, pentru unii din compușii conform invenției de față, sunt prezentate în tabelul II, cu rezultatele unor compuși de referință.

Cantitățile eficiente ale compusului, conform invnției, pot fi administrate unui pacient prin oricare din metodele cunoscute, de exemplu: oral, dacă acesta se află capsulat sau tablete, parenteral, dacă se află sub formă de soluții sterile sau suspensii sterile, intravenos, în unele cazuri dacă se află sub formă de soluții sterile. Produsele, care în formă finală sunt baze libere, sunt efective sub această formă și pot fi formulate și administrate, în starea de sare acidă adițională,acceptată din punct de vedere farmaceutic și utilizată de convenientă cristalizată, stabilă în timp, cu o solubilitate mărită ș.a.m.d.

Tabelul II

Rezultatele testului la întuneric

Compusul	SDDA Doză (mg/kg, s.c.)	Procent de animale cu memorie indusă de scopolamină Deficit reversibil
(6-O-demetil)-6-O-(1,2,3,4-tetraizochinolin-2-il)-carbonil)-galantamină clorhidrat	3	27
Tacrin	31	33

Acizii utilizați pentru prepararea sărurilor acide adiționale, acceptate din punct de vedere farmaceutic, conform prezentei invenții, include acizii anorganici, cum ar fi: clorhidric, bromhidric, sulfuric, azotic, fosforic și percloric, ca și acizii organici cum ar fi: tartic, citric, acetic, succinic, maleic, fumaric, oxalic.

Compușii activi, conform prezentei invenții, pot fi administrați oral, de exemplu: cu un diluant inert sau cu un agent transportator corespunzător, sau pot fi incluși în capsule de gelatină, sau pot fi incluși în tabletele obținute prin presare. Pentru administrarea orală terapeutică, compușii activi, conform prezentei invenții, pot fi încorporați, cu excipiente și utilizați sub formă,de tablete, capsule, elixiruri, suspensii, siropuri, vafe, gumă de mestecat și altele. Aceste preparate trebuie să conțină minimum 0,5 % de compuși activi, dar pot varia, în funcție de forma lor particulară și pot avea, în mod convențional, o cancentrație,de circa 5 până la circa 70 % greutate/unitate. Cantitatea compusului activ,în astfel de compoziții, este, astfel, încât, să obțină dozajul corespunzător recomandat. Compozițiile preferate și preparatele corespunzătoare, conform prezentei invenții, sunt realizate, astfel, încât, dozajul oral/unitate să conțină, între 1,0 până la 200 mg,de compus activ.

Tabletele, pilulele, capsulele și altele pot conține de asemenea, următoarele ingrediente: un îngroșător, cum ar fi, de exemplu: celuloza microcristalină, guma tragacant sau gelatină; un excipient, cum ar fi amidonul sau lactoza; un agent de dezintegrare, cum ar fi, acidul alginic, primogel, amidon din porumb și altele asemănătoare; un lubrifiant, cum ar fi, stearatul de magneziu sau Sterotex; un agent de glisare, cum ar fi, silicon dioxid coloidal; un agent de îndulcire, cum ar fi, sucroza sau zaharina; pot fi adăugate în aceste compoziții, precum și un agent de aromatizare, cum ar fi, menta, metilsalicilat sau aromă de portocale. Când, dozajul/ unititate este

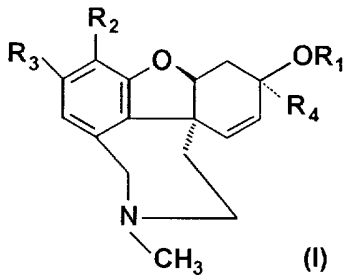
o capsulă, aceasta poate conține, în plus, față de materialele prezentate mai sus, un lichid transportator vehicular, cum ar fi un ulei gras. Alte dozaje, corespunzătoare formelor prezentate, pot conține alte materiale, care modifică forma fizică a unității de dozare, cum ar fi, de exemplu: straturile de acoperire și protecție. Astfel, tabletele sau pilulele pot fi acoperite cu zahăr, shellac, sau agenți de acoperire eterici. Un sirop poate conține alături de compușii activi, sucroza, ca agent de îndulcire și alți agenți de conservare, coloranți, aromatizanți ș.a.m.d. Materialele, utilizate în prepararea acestor compoziții, pot fi pure, din punct de vedere farmaceutic, și non-toxice în cantitățile utilizate.

Pentru administrarea terapeutică parenterală, compușii activi,conform prezentei invenții, pot fi încorporați într-o soluție sau suspensie. Aceste preparate vor conține, minimum 0,1 % compus activ, dar această cantitate poate să varieze, în intervalul 0,5 până la circa 30 % greutate. Cantitatea de compus activ, în astfel de compoziții, este,astfel, încât să se obțină dozajul corespunzător recomandat, în tratamentul pacientului. Compozițiile preferate și preparatele corespunzătoare, conform prezentei invenții, sunt realizate, astfel, încât dozajul parenteral/unitate să conțină, între 0,5 și 200 mg, de compus activ.

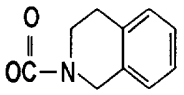
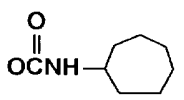
Soluțiile sau suspensiile pot conține, de asemenea, următorii componenți: diluant steril, cum ar fi, apa pentru injectare, soluție salină, uleiuri de fixare, polietilenglicol, glicerină, propilenglicol sau alte forme similare de solvent; agenți antibacterial-activi, cum ar fi, benzil alcool sau metil paraben; antioxidanți, cum ar fi, acidul ascorbic sau bisulfit de sodiu; agenți de chelatizare, cum ar fi, acidul etilendiamintetracetic; produse tampon, cum ar fi, acetații; citrații sau fosfații și agenții pentru ameliorarea tonicității, cum ar fi, clorura de sodiu sau dextroza. Doza parenterală multiplă poate fi plasată în vase de sticlă sau plastic.

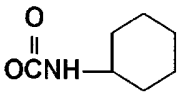
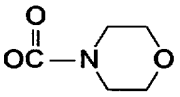
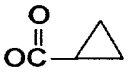
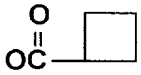
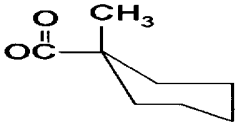
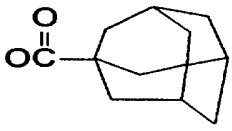
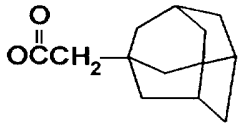
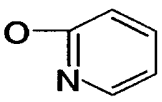
Următorul tabel III și exemplele de mai jos ilustrează concret această invenție, dar nu o limitează prin aceasta. Tabelul III listează compușii tipici, conform cu prezenta invenție:

Tabelul III



(I)

Exemplul nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	Punct de topire, °C
1	H	OH	H	H	225-229*[a]
2	H		H	H	258-260
3	H		H	H	224-226

Exemplul nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	Punct de topire, °C
4	H		H	H	238-240
5	H	OH	Br	H	138-141[a]
6	H		H	H	263-265d
7	H		H	H	255-245d
8	H		H	H	200-203
9	H		H	H	256-258d
10	H		H	H	258-260d
11	H		H	H	253-255
12	H	$OC(=O)CH=C(CH_3)_2$	H	H	247d
13	H	$-OC(=O)C=CCH_3$	H	H	191-195
14	H		H	H	250-251d
15	H	$OS(=O)_2CF_3$	H	H	219-220
16	H	$OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$	H	H	199d
17	H	$OSi(CH_2CH_3)_3$	H	H	128-130
18	H	$OSi(CH(CH_3)_2)_3$	H	H	235d
19	H	$OSi(CH_3)_3$	H	H	173-174

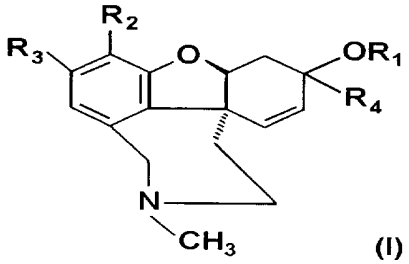
Exemplul nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	Punct de topire, °C
20	H	H	H	H	242-244
21	H	OCH_3	H	CH_3	237-240

* = izolate ca bază liberă

d = punctele de topire (înmuiere) ale sărurilor clorhidrat sunt prezentate fără alte recomandări

Revendicări

1. Derivați de galantamină, cu formula generală (I):



(I)

caracterizați prin aceea că R_1 este un atom de hidrogen, sau un radical alchil-carbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, alcoxicarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alcoxi, monoalchil-aminocarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil sau dialchil-aminocarbonil cu 1-8 atomi de carbon,în radicalul alchil:R_2 este hidrogen, alchenilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchenil, cicloalchilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, cicloalchilaminocarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil; alchinilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchinil, cicloalchil cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, alchilcarboniloxi cu 1-12 atomi, în radicalul alchil, heterociclilcarboniloxi legat prin oxigen, heterocicliloxi legat prin sulf, heterociclilcarboniloxi legat prin sulf, heterocicliloxi legat prin azot, heterociclilcarboniloxi legat prin azot, haloalchilsulfoniloxi, sau alchilsililoxi cu 1-6 atomi de carbon; R_3 este un atom de hidrogen sau halogen sau un radical alchil cu 1-4 atomi de carbon; R_4 este un atom de hidrogen sau un radical alchil cu 1-6 atomi de carbon, cu mențiunea că, dacă R_1 și R_2 nu sunt ambii hidrogen, atunci R_3 și R_4 sunt hidrogen și formele geometrice și optice, precum și stereo-izomerii acestora, sau sărurile adiționale, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

2. Derivați de galantamină, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R_1 este un atom de hidrogen, sau un radical alchilcarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, alcoxicarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alcoxi; R_2 este un atom de hidrogen, sau un radical alchenilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchenil; alchinilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchinil, cicloalchil-carboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil; cicloalchilaminocarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil; cicloalchil cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, alchilcarboniloxi cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, cicloalchilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon,în radicalul cicloalchil, haloalchilsulfoniloxi cu 1-6 atomi de carbon, în radicalul alchil, alchilsililoxi cu 1-6 atomi de carbon, în radicalul alchil, piridiloxi, tiomorfolinocarboniloxi, furanil-carboniloxi, tienil-carboniloxi, tetrahidrofuranilcarboniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirolidinilcarboniloxi, tetra-

hidrofuraniloxi, piperidinilcarboniloxi, azepincarboniloxi, morfolincarboniloxi sau tetrahidroizochinolinilcarboniloxi; R_3 este un atom de hidrogen sau halogen; R_4 este un atom de hidrogen sau alchil cu 1-6 atomi de carbon; cu mențiunea că, dacă R_1 și R_2 nu sunt ambele hidrogen atunci R_3 și R_4 sunt hidrogen și toate formele geometrice, optice și stereoizomerii acestora precum și sărurile de adiție, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

3. Derivați de galantamină, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R_1 este un atom de hidrogen, sau un radical alchilcarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alchil sau alcoxicarbonil cu 1-12 atomi de carbon, în radicalul alcoxi; R_2 este alchenilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchenil sau alchinilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchinil, cicloalchilcarboniloxi cu 3-12 atomi de carbon, cicloalchil cu 3-12 atomi de carbon, în radicalul alchil, alchilcarboniloxi cu 1-12 atomi de carbon în radicalul alchil, piridiloxi, furaniloxi, morfolinocarboniloxi sau tetrahidroizochinolilcarboniloxi; R_3 este hidrogen sau brom; R_4 este un atom de hidrogen sau metil.

4. Derivați de galantamină, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**,în formula generală (I), R_1 este un atom de hidrogen; R_3 și R_4 sunt atomi de hidrogen.

5. Derivați de galantamină, conform revendicărilor 1 și 3, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R_2 este ciclopropilcarboniloxi, ciclobutilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi, metilciclohexilcarboniloxi, adamantilcarboniloxi, adamantilmetilcarboniloxi, 2-metilpropenilcarboniloxi, 2-propinilcarboniloxi, cicloheptilaminocarboniloxi, ciclohexilaminocarboniloxi, morfolinocarboniloxi sau tetrahidroizochinolinilcarboniloxi.

6. Derivat de galantamină, conform revendicărilor 1 și 3, **caracterizat prin aceea că** este [(6-O-demetil)-6-O-(1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-2-il)-carbonil]-galantamină sau o sare acidă de adiție, acceptabilă din punct de vedere farmaceutic.

7. Derivați de galantamină, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** se utilizează sub formă de compoziție farmaceutică, în amestec cu un agent purtător, acceptabil din punct de vedere farmaceutic, pentru obținerea unui medicament pentru tratamentul disfuncției memoriei, provocată prin descreșterea funcției colinergice.

Președintele comisiei de examinare: **chim.Hăulică Mariela**
Examinator: **ing.Orășeanu Cornelia**

Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci