

Galantamin és származékai

HERKE Klára,^a GORKA-KERESKÉNYI Álmos,^b HAZAI László,^c és SZÁNTAY Csaba^{a,c,*}

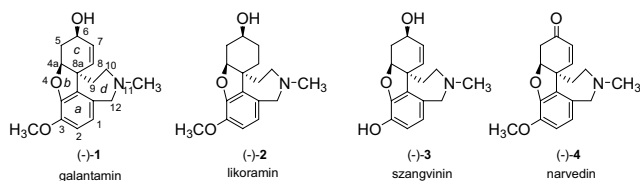
^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szt. Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

^bAMRI Hungary ZRt, Záhony u. 7., 1031 Budapest, Magyarország

^cMTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport, Szt. Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

1. A galantamin és a hasonló szerkezetű fontosabb *Amaryllidaceae* alkaloidok

A (-)-galantamin (1), a (-)-likoramin (2), a (-)-szangvinin (3) és ezek prekuzora a (-)-narvedin (4) az *Amaryllidaceae* alkaloidok családjába¹ tartoznak (1. Ábra).



1. Ábra. A (-)-galantamin (1) és rokon származékai szerkezete.

Az *Amaryllidaceae* alkaloidok körében az acetilkolinészteráz (AChE) inhibitor aktivitás főleg a galantaminvázat tartalmazó vagy ehhez hasonló strukturákhoz köthető. A galantamin (1) AChE gátlásban mutatott IC₅₀ értéke az irodalomban 1 és 5 μM közötti értékek fordulnak elő; pl. egy 2005-ben megjelent és acetilkolinészteráz inhibitor hatású természetes anyagokat ismertető közleményben² IC₅₀ 1,07 μM érték található. Spanyol szerzők a galantamin kémiaiáját összefoglaló közleményében³ 3,97 μM-t, míg egy 2008-ban megjelent munkában⁴ 1,82 μM-t adnak meg. Bár a szangvinin (3) hatékonyabb AChE gátló mint a galantamin,⁴ mégis az Alzheimer-kór kezelésében a galantamin került előtérbe a szangvininban található és az élettani hatást kedvezőtlenül befolyásoló fenolos hidroxicsoport miatt.

A galantamint illetve hidrogénbromid sóját (Nivalin, Reminyl, Razadyne) több országban, így Ausztriában, Svédországban és Angliában is alkalmazzák az Alzheimer-kór kezelésében, Európa-szerte és az Egyesült Államokban is a galantaminnal kapcsolatos klinikai vizsgálatok az utolsó fázisban vannak.

Magyarországon Nivalin néven van forgalomban, egyenlőre izomgyengeség jellegű kórképekben és curare-hatás kivédésére ajánlják.

A galantamin hatása kettős: az acetilkolinészteráz enzim gátlásán és az agyban a nikotin-receptorok modulációján alapul. Az Alzheimer-kór kialakulásában nagy szerepet játszik a csökkent acetilkolin-szint, ezért a nikotin-receptorok modulációjára kifejtett (még nem teljesen tisztázott) szerepe révén az acetilkolin felszabadulása lassíthatja a betegség progresszióját. Emellett az egyetlen olyan Alzheimer-kór

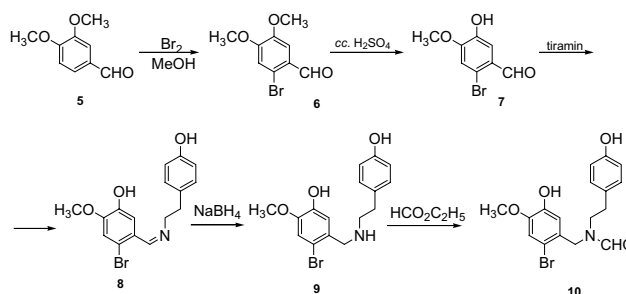
kezelésére szolgáló szer, amely pozitív hatással van a kognitív teljesítményre (tanulás, emlékezés folyamata), a mindennapi élet tevékenységeire és magatartási zavarokra.

Korábban a galantamint extrakcióval állították elő a nárciszból (*Narcissus pseudonarcissus* L.) vagy a hóvirág hagymájából. A napjainkban egyre időszerűbbé vált hatásterület, a növekvő igények, a magas ár és a korlátozott alapanyag-ellátás indokolja azokat az erőfeszítéseket, melyeket különböző kutatócsoportok tesznek a hatékony ipari szintézismódszerek kidolgozására valamint a galantamin szerkezetének módosításával új származékok előállítására.

2. Galantamin szintézisek

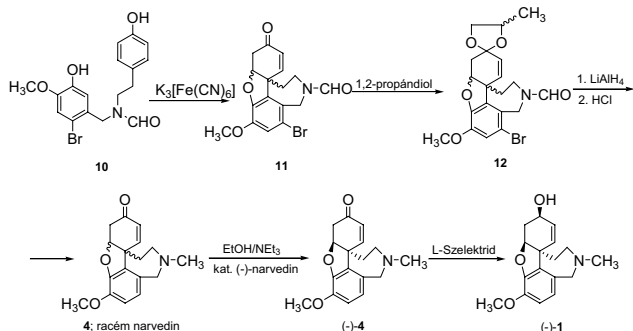
Az eddig ismert szintézisek többsége a biomimetikus intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás módszerét alkalmazta a galantamin előállítása során arra a kulcslépésre, melyben a kvaterner szénatom kialakult. E módszer kidolgozásában Barton⁵ játszott úttörő szerepet. Eredményeire alapul az a szintézis is, amelyet bemutatunk a következőkben, és amelyet osztrák (köztük egy magyar) kutatók⁶ dolgoztak ki.

Először 3,4-dimetoxibenzaldehidet (5) brómozta (2. Ábra), majd a kapott brómvegyület (6) demetilézésével jutottak a 6-bromizovanillinhez (7). Ezt tiraminnal kondenzáltatva a 8 Schiff-bázist kapták, amelynek redukciója, és a keletkezett 9 szekunder amin formilezése eredményezte a 10 *N*-formil-származékot. A 10 intermedier oxidatív ciklizációja (3. Ábra) a 11 bróm-formil-narvedinhez vezetett.



2. Ábra. A fenolos oxidációra alkalmas kulcsintermedier (10) előállítása.

* Szántay Csaba. Tel.: +36-1-463-1195, fax: +36-1-463-3297, e-mail: szantay@mail.bme.hu

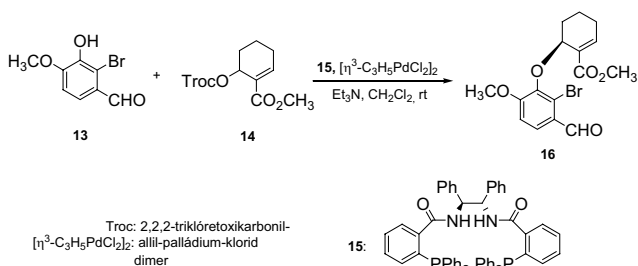


3. Ábra. A racém narvedin (4) és a (-)-galantamin (1) szintézise.

A ketocsoportot ezután propilén-glikollal ketál formában védték és a **11** ketált litium-alumínium-hidriddel redukálva egy lépésben eltávolították a brómot és redukálták a formilcsoportot. Ebben a reakcióban a racém narvedint (**4**) kapták. A **4** racém narvedint katalitikus mennyiségű (-)-narvedint alkalmazva másodfajú aszimmetrikus transzformációval alakították át a (-)-narvedinné. A ketocsoport redukcióját L-szelektriddel valósították meg, mely reakció eredményeképp a (-)-galantaminhoz (**1**) jutottak.

A biomimetikus fenolos oxidatív kapcsolást alkalmazták Node és munkatársai is.⁷ A (-)-galantaminhoz vezető aszimmetrikus szintézis során királis segédgyűrűt alkalmaztak.

Néhány újabban közölt szintézis során az intramolekuláris Heck-reakció alkalmazásával kapott benzofuránvázat tartalmazó *a-b-c* triciklus felépítése után került sor a *d* azepingyűrű kialakítására. Erre a módszerre a Trost-féle enantioszelektív szintézist^{8,9} mutatjuk be.

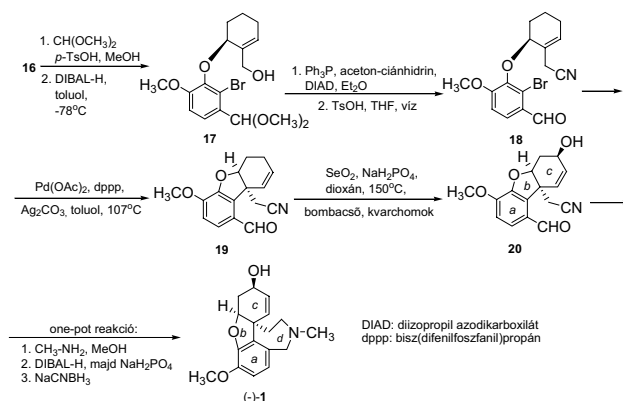


4. Ábra. A 16 fenoléter sztereoselektív szintézise.

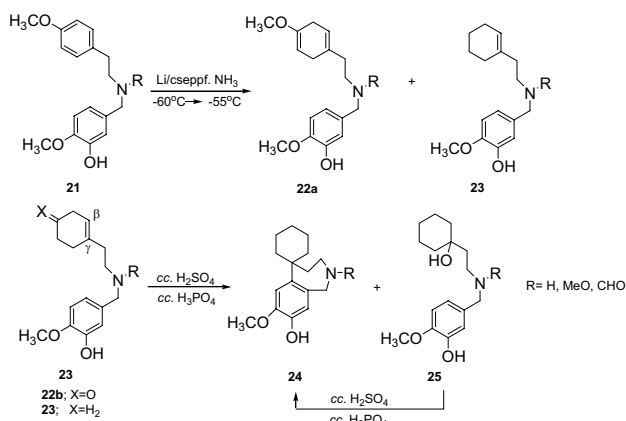
A szintézis kiindulási anyagai a 2-brom-izovanillin (**13**) és **14** triklóretoxikarbonil-csoporttal helyettesített ciklohexenol-észter. A két vegyület palládium-katalizálta reakciója a **15** királis ligand jelenlétében a **16** arilért eredményezte (4. Ábra). Ezután az aldehid-funkciót trimetil-ortoformáttal védték, és az észtercsoportot DIBAL-H alkalmazásával a megfelelő alkohollá (**17**) redukálták. A **18** telítetlen nitrilt módosított Mitsunobu-reakcióval állították elő, majd az aldehidről a védőcsoportot eltávolították. A **18** vegyület Heck-reakciója vezetett a **19** benzofuránhoz, melynek szelén-dioxiddal meglehetősen erőteljes reakciókörülmények között végrehajtott reakciója a galantaminnak megfelelő térállású **20** hidroxil-vegyületet adta. Végül a galantaminhoz one-pot reakcióval jutottak, melynek lépéseit az 5. Ábrán tüntettük fel.

Itt említjük meg a galantamin további enantioszelektív szintézisét, amelyben a szerzők nemcsak a Heck-reakciót, hanem a Mitsunobu-kapcsolást is alkalmazták.¹⁰

A galantaminhoz vezető szintézis kidolgozása során került közlésre egy korábbi munkánk,¹¹ melynek során a Grewe-ciklizáció lehetőségeit vizsgáltuk olyan spiro-helyettesített benzo[*c*]azepinek előállítására, melyek megfelelően szubsztituált származékai a galantaminváz kialakítását tennék lehetővé (6. Ábra).



5. Ábra. A 20 triciklus és a galantamin (1) előállítása.

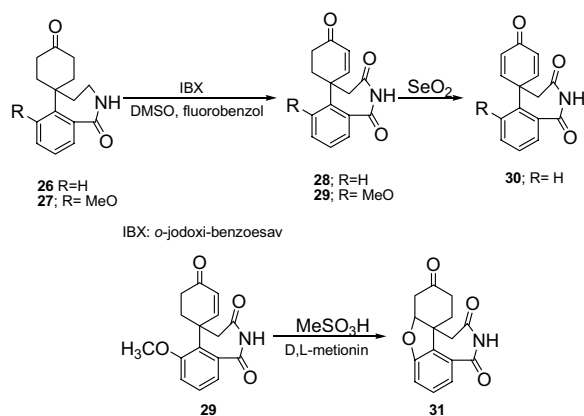


6. Ábra. A 24 spirobenzo[*c*]azepin szintézise Grewe-ciklizációval.

Első lépésként a **21** könnyen hozzáférhető szekunder amint Birch-redukciónak vetettük alá. Főtermékként a megfelelő **22a** enolért, melléktermékként pedig az egyébként az irodalom szerint is ismert túlredukcióval keletkezett **23** ciklohexén-származékot izoláltuk. A **22a** enolter demetilézésekor kapott megfelelő β,γ -telítetlen ciklohexanonból (**22b**) nem sikerült eredményes reakcióval tovább lépni. Megkíséreltük a ketocsoportot nem tartalmazó ciklohexén-származékok (**23**) Grewe-ciklizációját is és *konc.* kénsav, *konc.* foszforsav 1:1 arányú elegyében szobahőmérsékleten a reakció a várt **24** spirovegyületet eredményezte. A hidratációval kapott **25** izolált alkohol is átalakítható volt a Grewe-ciklizáció termékévé. Megjegyezzük, hogy ez volt az első eset, hogy Grewe-ciklizációval sikerült 7 tagú gyűrűt bezárni.

Kutatócsoportunkban a továbbiakban sikerült 2-tetralonból kiindulva egyszerű reakciólépéseket és könnyen hozzáférhető reagenseket alkalmazva előállítanunk a **26**

ciklohexanonyűrűvel spirohelyettesített [2]benzazepinont (7. Ábra).



7. Ábra. A fontosabb *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklus (31) szintézise.

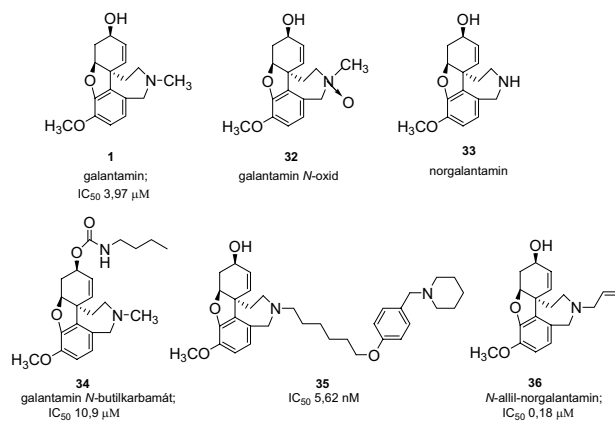
Az egy C=C kettős kötést tartalmazó származékot (28), a 26 ciklohexanon o-jodoxi-benzoészavval történő oxidációja eredményezte; a második kettős kötés ezzel a módszerrel nem volt bevihető a gyűrűbe. A 28 α,β -monotelítetlen ketont végül is szeléndioxidos oxidáció alkalmazásával sikerült a megfelelő dienonná (30) alakítani.¹² Szintézismódszerünket az aromás gyűrűben metoxicsoportot tartalmazó származékokra is kiterjesztve eljutottunk a 27 spirociklohexanonhoz, majd ezt szintén o-jodoxi-benzoészavval oxidálva megkaptuk a kívánt kulcsintermediert (29). A 29 metoxicsoportot is tartalmazó származékot ezután egy lépésben demetileztük és ciklizáltuk. A metánszulfonsavas közegben és racém metionin jelenlétében végrehajtott reakció a számunkra érdekes, galantaminvázat tartalmazó *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző 31 hexahidrobenzofurobenzazepin tetraciklust eredményezte.¹³

3. Helyettesített galantamin-származékok szintézise

A galantamin szintézisével számos kutatócsoport foglalkozott és foglalkozik jelenleg is, valamint összefoglaló közlemény is megjelent 2006-ban e témában.³ Az érdeklődést jellemzi, hogy 2009-ben januártól októberig a Chemical Abstracts-ben 127 közlemény foglalkozik galantammal, ebből 29 szintetikus tárgyú, pl. Magnus és munkatársai közleménye,¹⁴ amelyben közös intermediérből kiindulva nemcsak a galantamin, hanem a kodein előállítására is alkalmas szintézist mutatnak be. Ezek az adatok is indokolják, hogy összefoglaljuk és bemutassuk azokat a származékokat, melyeket a galantamin szubsztituenseinek, még inkább a tetraciklus gyűrűinek módosításával állítottak elő. Bár a molekulán több funkcionális csoport van, így a hidroxil-, (*O*-demetilezés után) a fenolos hidroxil- és (*N*-demetilezést követően) gyűrűs NH-csoport, számos származékot szintetizáltak oly módon, hogy változtatták a gyűrűs szerkezeti részeket.

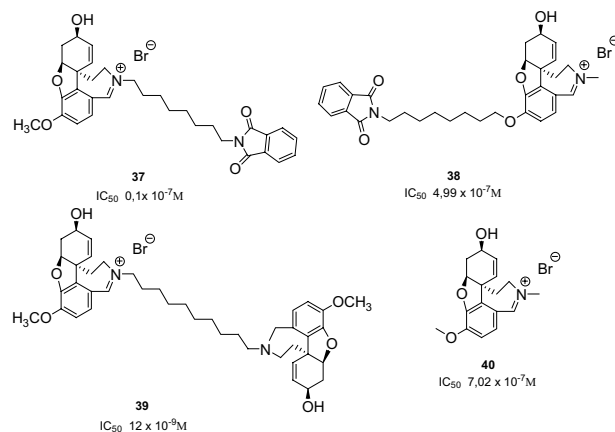
A galantamin nitrogénatomja helyettesítését a sikeres *N*-demetilezés tette lehetővé,¹⁵ melynek során nemklasszikus Polonovski reakciót alkalmaztak. Ennek során a galantamin-*N*-oxidot (32) vasszulfát-hidrattal reagáltatták metanolban, a reakció a norgalantamint (33) eredményezte (8. Ábra).

A hidroxil- és az NH-csoporton szubsztituált galantamin-származékok száma több százra tehető; ezek nagy részét az ebben az összefoglalóban nem idézett szabadalmak írják le. A szintetizált egyszerűbb származékok közül végeredményben két vegyület emelhető ki, a galantamin-*N*-butilkarbamát¹⁶ (34) illetve a 35 származék, mely a nitrogénnel hosszú szénláncú helyettesítést.¹⁷ Mindkét vegyület igen jó acetilkolinészteráz inhibitor hatást mutat.



8. Ábra. A (-)-galantamin egyszerűbb származékai.

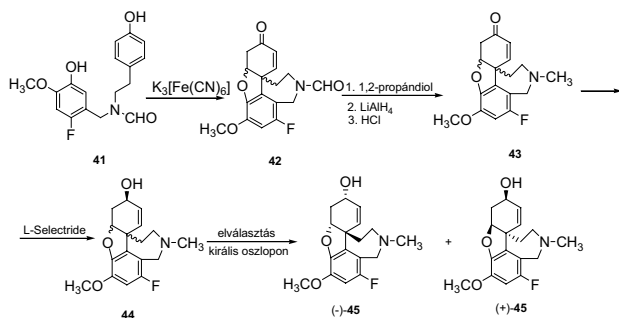
A galantamint már 1960 óta izolálják nagy mennyiségben az *Amaryllidaceae* családba tartozó *Leucojum aestivum*, vagyis a nyári tőzike leveleiből. Legutóbb vizsgálták az ipari eljárás anyalugját és mintegy 20 alkaloid között az *N*-allil-galantamint (36) és más hasonló szerkezetű alkaloidot is izoláltak,⁴ mely jelentős AChE inhibitornak bizonyult.



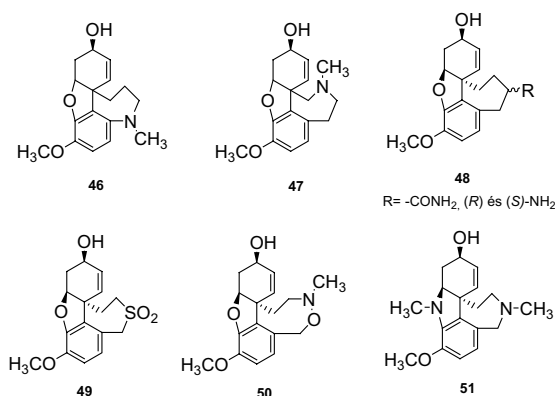
9. Ábra. A (-)-galantamin szubsztituált iminiumsó-származékai.

A 9. Ábrán a galantamin iminiumsói foglaltuk össze. Az acetilkolinészteráz enzim aktív centrumának és katalitikus helyének krisztallográfias vizsgálatai valamint a galantamin dokkolásának számításokkal is alátámasztott eredményei alapján tervezték meg ezeket a kettős kötődésű molekulákat (37, 38, 39).^{18,19,21} Az aromás oxigénatomra és a gyűrűs nitrogénre is a megfelelő *O*- illetve *N*-demetilezés után egyszerű kémiai reakciókkal építették ki hosszú szénláncot tartalmazó oldalláncokat. A galantamint *N*-bróm-szukcinimiddal alakították az iminium származékává (40). E vegyület nem csak kiváló inhibitor hatást mutatott, de intermediéreként is alkalmazható volt nukleofilekkel történt reakciókban,²⁰ amelyek további helyettesítéseket tartalmazó galantamin származékokhoz vezettek.

Az aromás gyűrűben 1-es helyen (számozás: ld. 1. Ábra) fluort tartalmazó galantamin is előállították.²² Az 1-aminogalantamin diazotálása nem vezetett eredményre, így a fluoratomot már a szintézis elején beépítették a megfelelő helyre (10. Ábra). A korábbiakhoz (2. Ábra) hasonló, de már fluort tartalmazó **41** intermediert intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolással a **42** tetraciklussá alakították, melyből a szokásos úton eljutottak a fluort tartalmazó narvedinhez, melyet L-szelekttriddel redukálva a racém fluorgalantamin (44) kapták. Királis preparatív oszlopkromatográfia segítségével szétválasztották a (-)-**45** és (+)-**45** fluorgalantaminokat, melyekről azonban biológiai hatást nem közöltek.



10. Ábra. A fluorgalantamin (**45**) két enantiomerjének szintézise.



11. Ábra. Galantamin analogonok különböző gyűrűkkel.

4. A galantamin gyűrűinek módosítása

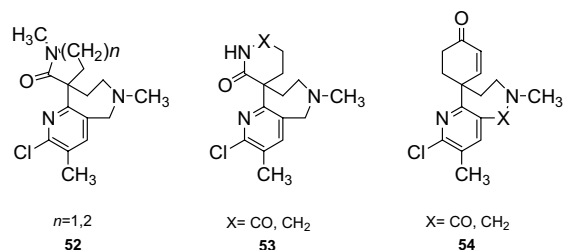
További galantamin analogonok azok a vegyületek, melyekben a nitrogén az azepingyűrű más pozíciójában van.²³ Ilyen a galantaminnak megfelelő [1]benzazepint (**46**) és a [3]benzazepingyűrűt (**47**) tartalmazó származékok (11. Ábra). Az új vegyületek azonban ebben az esetben sem váltották be az előzetes várakozást; feltehetően inaktivitásuk miatt farmakológiai adat nem található az irodalomban.

Olyan származékot is szintetizáltak, ahol az azepingyűrű helyett karbociklusos a gyűrű (**48**) és ezen savamid^{24,25} illetve különböző térállású aminsztituens²⁶ található (11. Ábra). A vegyületek előállításakor az osztrák kutatócsoportban már korábban⁶ bevált fenolos oxidációt alkalmazták kulcslépésként a megfelelő intermériál.

Az azepingyűrűben nitrogén helyett szulfoncsoportot tartalmazó galantamin kén analogonja (**49**) gyakorlatilag hatástalannak bizonyult az acetilkolinészteráz enzim-

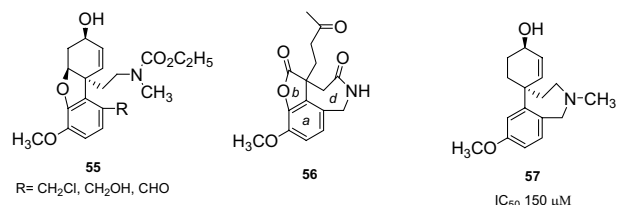
vizsgálatok során.²⁷ Az **50** oxazocin-származékot (11. Ábra) a nyílt láncú galantamin analogonok (ld. 13. Ábra, **55**) szintézisének írták le intermedierként²⁸ és AChE gátlásra gyenge közepes értéket kaptak.

Változtatták a furángyűrűt is. Mindössze egy származékot írtak le (**51**), ebben az öttagú gyűrűben az oxigén helyett nitrogénatom van, metilcsoporttal helyettesítve.²⁹ A szabadalom védi az oxigén helyett kén, szulfoxid illetve szulfoncsoportot tartalmazó molekulát is, de példát csak az aza-analogonra ad.



12. Ábra. Piridingyűrűt tartalmazó nyítláncú származékok.

A 12. Ábrán bemutatott és az aromás gyűrűben nitrogén heteroatomot tartalmazó vegyületek szinte már nem is hasonlítanak a galantaminra. Magának a galantaminnak pontosan megfelelő, de piridingyűrűt tartalmazó analogont nem sikerült szintetizálni. A molekulákban a furángyűrűnek megfelelő szerkezeti rész is hiányzik. Megjegyezzük, hogy az **54** piridingyűrűvel rendelkező vegyület valójában már igen hasonló a narvedinhez. Annak ellenére azonban, hogy ezek a vegyületek végül is nem tekinthetők szorosan vett galantamin analogonoknak, mégis az **52-54** származékok mutattak szignifikáns acetilkolinészteráz inhibitor aktivitást, de ez nem érte el a galantamin hatását.^{30,31}



13. Ábra. Nyílt láncú származékok.

Vizsgálták olyan galantamin analogonok hatását is, melyekben valamelyik gyűrű felnyílt formában volt jelen a szerkezetben (13. Ábra). A *d* azepingyűrű felnyílásával kapott származékok (**55**) több nagyságrenddel is alacsonyabb AChE gátló aktivitást mutattak, mint a galantamin.²⁸ Az **56** származék, melyben a spirociklohexángyűrű helyett egy oxocsoportot tartalmazó alifás oldallánc található a molekulában,³² inhibitor hatás tekintetében a galantamin aktivitásának mintegy 70%-át mutatta a vizsgálatok során. A galantamin molekula *b* furángyűrűjét elhagyva (**57**) meglehetősen gyenge acetilkolinészteráz gátlás volt tapasztalható.³³

5. Következtetések

Az ismertett galantamin analogonok szinte kimerítik a galantamin-szerkezet valamennyi változtatásának

lehetőségét. A hatás szempontjából³⁴ a terápiában mégis a galantamin maradt az a molekula, amelyet az Alzheimer-kór kezelésében egyre szélesebb körben alkalmaznak. Ennek ellenére úgy gondoljuk, hogy a szintetikus kémiát nagymértékben gazdagították ezeknek az új származékoknak előállítására elvégzett kísérletek.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők munkáját az OTKA 68734. sz. pályázat támogatta.

Hivatkozások

- Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 303-308.
- Houghton, P. J.; Ren, Y.; Howes, M.-J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 181-199.
- Marco-Contelles, J.; do Carmo Carreiras, M.; Rodríguez, C.; Villarroya, M.; Garcia, A. G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 116-133.
- Berkov, S.; Codina, C.; Viladomat, F.; Bastida, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2263-2266.
- Barton, D. H. R.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 806-816.
- Czollner, L.; Frantsist, W.; Küenburg, B.; Hedenig, U.; Fröhlich, J.; Jordis, U. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *39*, 2087-2088.
- Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Katoh, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1661-1679.
- Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11262-11263.
- Trost, B. M.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2795-2797.
- Satcharoen, V.; McLean, N. J.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1867-1869.
- Lukács, A.; Szabó, L.; Hazai, L.; ifj. Szántay, Cs.; Mák, M.; Gorka, Á.; Szántay, Cs. *Tetrahedron*, **2001**, *57* 5843-5850.
- Gorka, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs., Jr.; Háda, V.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 1359-1371.
- Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs., Jr.; Szántay, Cs. *ARKIVOC*, **2009**, *xi*, 235-246.
- Magnus, P.; Sane, N.; Fauber, B. P.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045-16047.

- Mary, A.; Renko, D. Z.; Guillou, C.; Thal, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5151-5152.
- Han, S. Y.; Sweeney, J. E.; Bachman, E. S.; Schweiger, E. J.; Forloni, G.; Coyle, J. T.; Davis, B. M.; Jouillé, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 673-687.
- Ping, J.; Rong, S.; Jing, Z.; Liang, F.; Quiaojun, H.; Bo, Y.; Yongzhou, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 772-784.
- Mary, A.; Renko, D. Z.; Guillou, C.; Thal, C. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1835-1850.
- Guillou, C.; Mary, A.; Renko, D. Z.; Gras, E.; Thal, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 637-639.
- Hametner, C.; Hemetsberger, M.; Treu, M.; Mereiter, K.; Jordis, U.; Fröhlich, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 404-409.
- Greenblatt, H. M.; Guillou, C.; Guénard, D.; Argaman, A.; Botti, S.; Badet, B.; Thal, C.; Silman, I.; Sussman, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15405-15411.
- Knesl, P.; Yousefi, B. H.; Mereiter, K.; Jordis, U. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5701-5703.
- Lewin, A. H.; Szweczyk, J.; Wilson, J. W.; Carroll, F. I. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7144-7152.
- Treu, M.; Fröhlich, J.; Jordis, U. *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 52-53.
- Treu, M.; J.; Jordis, U. *Molecules*, **2002**, *7*, 374-381.
- Treu, M.; Mereiter, K.; Hametner, C.; Fröhlich, J.; Jordis, U. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1167-1171.
- Treu, M.; J.; Jordis, U.; Mereiter, K. *Heterocycles*, **2001**, *55*, 1727-1735.
- Herlem, D.; Martin, M.-T.; Thal, C.; Guillou, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2389-2391.
- Guillou, C.; Bernard, C.; Gras, J.-L. *WO 2002/102803; Chem. Abstr.* **2002**, *138*, 39446.
- Vanlaer, S.; De Borggraeve, W. M.; Compennolle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4995-4998.
- Vanlaer, S.; De Borggraeve, W. M.; Voet, A.; Gielens, C.; De Maeyer, M.; Compennolle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2571-2581.
- Chandrasekhar, S.; Basu, D.; Sailu, M.; Kotamraju, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4882-4884.
- Liang, P.-H.; Hsin, L.-W.; Pong, S.-L.; Hsu, C.-H.; Cheng, C.-Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 449.
- Maelicke, A.; Samochocki, M.; Jostock, R.; Fehrenbacher, A.; Ludwig, J.; Albuquerque, E. X.; Zerlin, M. *Biol. Psychiatry*, **2001**, *49*, 279-288.

Galanthamine and its derivatives

Galanthamine (**1**), lycoramine (**2**) and similar alkaloids isolated from the bulbs of different species of the *Amaryllidaceae* family, contain a saturated benzofurobenzo[*c*]azepine tetracyclic skeleton. Among these compounds galanthamine has an important role in the treatment of Alzheimer's disease as an acetylcholinesterase inhibitor as well as a modulator of neuronal nicotinic receptors. Lycoramine has similar, but less potent activity. Although these types of alkaloids are produced from botanical sources, a number of total syntheses for galanthamine and lycoramine were elaborated. These methods employ different approaches to building up the C-8a quaternary spiro carbon atom and the four rings. Most of synthetic strategies utilize the biomimetic approach *via* the intramolecular phenolic oxidative coupling to build up the quaternary carbon atom in the spiro ring (Fig. 3.). Relating to this type of synthetic processes, narwedine (**4**) as well as the biogenetic precursor, can be considered to the most important intermediate. Other methods used to prepare galanthamine utilize the Heck reaction in the synthetic way (Fig. 5.) Recently we succeeded in synthesizing the hexahydrobenzofurobenzazepine trione (**31**) which seems to be the corresponding key intermediate for preparation of the demethoxy

derivative of narwedine. The synthesis of this compound was achieved from the spirocyclohexenone derivative (**29**) in one step with demethylation of the aromatic methoxy group and cyclisation in methanesulfonic acid in the presence of methionine (Fig. 7.).

Moreover a lot of research groups prepared different derivatives of galanthamine substituted on the hydroxy and/or at the azepine nitrogen atom. The iminium salts (Fig. 9.) and the fluoro derivatives (Fig. 10.) were also synthesized. Changing of the position and the nature of the hetero atom in the heterocyclic rings were investigated (Fig. 11.), not only in the azepine, but also in the furane ring. Together with the ring opened analogons of galanthamine prepared numerous data in connection with structure activity relationship were obtained.

In the course of biological investigations the unique properties of galanthamine were demonstrated. From biological aspects galanthamine remained the only molecule can be successfully used in the therapy.