



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 255 T2 2004.05.27**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 605 474 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 255.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US92/07085**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **92 919 058.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 93/005779**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.08.1992**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **01.04.1993**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.07.1994**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.05.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/40**  
**C07D 495/04**

(30) Unionspriorität:

**765766**                      **26.09.1991**                      **US**

**845081**                      **03.03.1992**                      **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,  
MC, NL, SE**

(73) Patentinhaber:

**The Government of the United States of America  
as represented by the Secretary of the Department  
of Health and Human Services, Washington, D.C.,  
US**

(72) Erfinder:

**BROSSI, Arnold, Bethesda, US; HE, Xiao-Shu,  
Rockville, US; RAPOPORT, Stanley I., Washington,  
US; GREIG, Nigel H., Silver Spring, US;  
BRZOSTOWSKA, Malgarzota, 60-518 Poznan, PL**

(74) Vertreter:

**Wächtershäuser, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anw., 80333 München**

(54) Bezeichnung: **CARBAMATANALOGEN VON THIAPHYSOVENIN, PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUN-  
GEN UND VERFAHREN ZUR HEMMUNG VON CHOLINESTERASEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Inhibitoren von Cholinesterasen, pharmazeutische Zusammensetzungen und Verwendungen hiervon. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf Carbamatanalogue von Thiaphysovenin und die Verwendung dieser Verbindungen als wirksame Inhibitoren von Cholinesterasen.

## Hintergrund Stand der Technik

[0002] Physostigmin, ebenfalls bezeichnet als Eserin und insbesondere Derivate von Physostigmin sind anti-Cholinesteraseinhibitoren, die gut bekannt sind. Derartige gut bekannte Verbindungen sind ebenfalls für die Behandlung von Glaukomen, Myasthenia Gravis, die Alzheimer Erkrankung und als Gegenmittel gegen Vergiftung mit Organophosphaten verwendbar.

[0003] Es wurde festgestellt, dass das natürliche Isomer von Physostigmin blockierende Eigenschaften genau so wie Agonisteigenschaften am neuromuskulären AChR aufweist. Im Gegensatz hierzu zeigt (+)-Physostigmin nur vernachlässigbare Inhibierung von Cholinesterase (ChE). Siehe Brossi et al., FEBS Lett., Bd. 201, S. 190–192 (1986).

[0004] Obwohl (+)-Physostigmin nur vernachlässigbare ChE inhibitorische Aktivität aufweist, ist es als ein schützendes Vorbehandlungsarzneimittel gegen multiple lethale Dosierungen von Sarin wirksam, siehe Albuquerque et al., Fundam. Appl. Caltoxicol., Bd. 5, S. 182–203 (1985). Der beobachtete nützliche Schutz scheint aufgrund der direkten Wechselwirkungen der Carbamate mit dem postsynaptischen nikotinischen AChR vorzuliegen. Die schützende Wirksamkeit der Carbamate gegen Organophosphate scheint mit der direkten Fähigkeit der Carbamate zusammenzuhängen, die durch Akkumulation des Neurotransmitters hervorgerufene Hyperaktivierung herabzusetzen.

[0005] Die obige Information, die aufgrund von Forschungen auf diesem Gebiet verfügbar ist, ist für eine Beurteilung potentiell neuer pharmakologischer Mittel zur Behandlung cholinergischer Störungen, beispielsweise von Myasthenia Gravis und der Alzheimer Erkrankung, wichtig. Potentielle Mittel können auf ihre Wirksamkeit in vitro durch Testen der Mittel gegen Acetylcholinesterase (AChE) des Zitteraals und menschliche Plasma-Butyrylcholinesterase (BChE) beurteilt werden.

[0006] J.Pharm.Exp.Ther., Bd. 249(1), S. 194–202 (1989) beschreibt diese Synthese einer Anzahl von Carbamoyl- und N(1)-substituierten Analogon von Physostigmin und vergleicht die in vitro Wirksamkeiten derartiger Verbindungen mit jenen von Physostigmin und anderen traditionellen Anticholinesterasen gegen Humanerythrozyt- und Gehirn-AChE und AChE eines elektrischen Aals und gegen Humangehirn- und Plasma-BChE.

[0007] Von den zwei für die in vivo-Hydrolyse von Acetylcholin (ACh) bekannten Enzymen, scheint AChE, das in den roten Blutzellen, im Gehirn und im Nervengewebe gefunden wird, spezifischer zu sein, als BChE, das im Serum, der Pankreas und in der Leber gefunden wird. Es wurde jedoch vorher im Stand der Technik nicht gezeigt, dass Verbindungen, die selektiv eines der zwei Enzyme mehr als das andere inhibieren, einen medizinischen Vorteil bieten würden. Das natürliche Alkaloid(-)-Physostigmin, dessen potentieller Metabolit (-)-(N1)-Norphysostigmin und das natürliche Alkaloid Physovenin, die in diesem technischen Gebiet als biologische Standards eingesetzt werden, inhibieren AChE und BChE in vitro ähnlich bei ähnlichen Konzentrationen.

[0008] Demgemäß gibt es im Stand der Technik einen Bedarf nach hochselektiven Mitteln, die gegen entweder AChE oder BChE aktiv sind, die gegen das andere nicht sehr wirksam sind, was zu einer besseren Behandlung einer speziellen cholinergischen Erkrankung führen und negative Nebeneffekte minimieren kann. Derartige Verbindungen wären von großer medizinischer Bedeutung bei der Behandlung von cholinergen Erkrankungen.

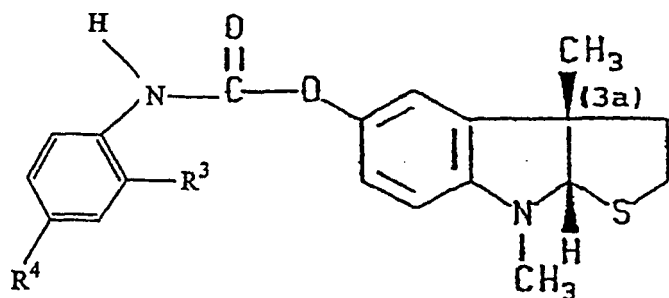
## Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Es ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung, hochwirksame und selektive cholinerge Agonist- und Blockierungsverbindungen bereitzustellen.

[0010] Es ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, Verbesserungen in der Therapie im Hinblick auf cholinerge Erkrankungen, wie Glaukome, Myasthenia Gravis, der Alzheimer Erkrankung und Organophosphatvergiftungen zu liefern.

[0011] Es ist noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, Verbindungen mit selektiver Acetylcholinesteraseaktivität zur Verfügung zu stellen.

[0012] Es ist noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung (3aS-cis)-Isomerverbindungen mit identischer absoluter Konfiguration zu der des natürlichen Physostigmins zu liefern, die eine Verbindung der Formel darstellt



worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> beide H oder eine -CH<sub>3</sub>-Gruppe sind oder R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Methyl-, Ethyl- und Isopropylgruppe und R<sup>4</sup>H ist; einschließlich optischer Isomeren.

#### Kurze Beschreibung der Figuren

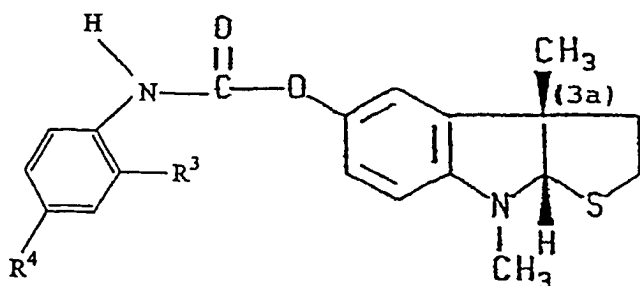
[0013] **Fig. 1** stellt die in vivo-Inhibitionsgeschwindigkeiten und Aktivitätsdauer für die Inhibierung des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE) durch Tacrin(THA), (-)-Physostigmin und (-)-Thiaphysovenin dar.

[0014] **Fig. 2** vergleicht die in vivo-Inhibitionsgeschwindigkeiten und Aktivitätsdauer für Thiaphysovenin und Thiaphysovenolphenylcarbamaten bei der Inhibierung von AChE.

#### Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen

Entsprechend dieser Erfindung werden Verbindungen der Formel I offenbart

I



worin

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> beide H oder eine -CH<sub>3</sub>-Gruppe sind; oder

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Methyl-, Ethyl- und Isopropylgruppe und R<sup>4</sup> H ist; einschließlich optischer Isomere der 3aS-Serie.

[0015] Die obigen Verbindungen sind Thiaphysovenolcarbaminsäurederivate mit hoher Wirksamkeit bei der Inhibierung von Acetylcholinesterase. Diese Carbamate waren spezifischer für AChE als BChE.

[0016] Andere Cholinesteraseinhibitoren sind im Stand der Technik bekannt. Physostigmin und Physovenin sind optisch aktive Alkaloide mit einer (3aS)-absoluten Konfiguration beim chiralen Kohlenstoffatom C(3a). Beide Verbindungen sind wirksame Inhibitoren von Cholinesterasen in vitro und in vivo und blockieren reversibel die Umwandlung von Acetylcholin in Cholin. Von Physostigmin wurde gefunden, dass es nützliche medizinische Anwendungen bei Störungen, die in einer Fehlfunktion dieses Verfahrens resultieren, aufweist.

[0017] Überraschenderweise haben die erfindungsgemäßen Thiaphysovenolcarbamate eine hohe Wirksamkeit gezeigt. Somit sind Carbamate mit längeren aliphatischen Seitenketten längerwirkend und scheinen weniger toxisch zu sein als Carbamatanaloga von Physovenin und Physostigmin. Demgemäß stellen die vorliegenden Verbindungen einen signifikanten Fortschritt im Stand der Technik dar.

[0018] Zusammensetzungen im Schutzbereich der Erfindung umfassen Zusammensetzungen, worin der aktive Bestandteil in einer wirksamen effektiven Menge enthalten ist, um den beabsichtigten Zweck zu erreichen. Die Verbindungen können in jeder pharmazeutisch verträglichen Menge verabreicht werden, beispielsweise in Mengen im Bereich von 0,001 g bis etwa 1 g pro kg Körpergewicht. Basierend auf den Informationen, die hier gegeben werden, liegt die Bestimmung von wirksamen Mengen innerhalb des Könnens des Durchschnittsfachmanns im Stand der Technik. Die Verbindungen werden im Allgemeinen in pharmazeutischen Zusammensetzungen (Gew.-%) des aktiven Bestandteils mit einem Träger oder Bindemittel in der Zusammensetzung in einer Menge von etwa 0,1 bis 99 Gew.-% und bevorzugt etwa 25 bis 85 Gew.-% eingesetzt.

[0019] Es können ohne weiteres entweder flüssige oder feste Einheitsdosierungsformen für die orale Verabreichung zubereitet werden. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel I mit herkömmlichen Be-

standteilen, wie Dicalciumphosphat, Magnesiumaluminiumsilicat, Magnesiumstearat, Calciumsulfat, Stärke, Talk, Lactose, Acacin, Methylcellulose und funktionell ähnlichen Materialien als pharmazeutischen Arzneimittelträgern oder Trägern, gemischt werden. Eine Depotformulierung kann optional eingesetzt werden. Bei älteren oder verwirrten Patienten können Depotformulierungen sogar bevorzugt sein. Kapseln können durch Mischen der Verbindung mit einem pharmazeutischen Verdünnungsmittel, das inert ist, und Einbringen dieser Mischung in eine harte Gelatinekegel geeigneter Größe zubereitet werden. Wenn weiche Kapseln erwünscht sind, kann eine Aufschlammung der Verbindung mit einem verräglichem pflanzlichen Petrolether oder anderem inerten Öl durch Einbringen in eine Gelatinekegel eingekapselt werden.

[0020] Suspensionen, Sirupe und Elixiere können für die orale Verabreichung von flüssigen Einheitsdosierungsformen eingesetzt werden. Eine flüssige Zubereitung, die Öl enthält, kann für öllösliche Formen eingesetzt werden. Ein Pflanzenöl, wie Maisöl, Erdnussöl oder Saffloröl, beispielsweise zusammen mit Aromamitteln, Süßstoffen und jedem Konservierungsmittel, erzeugt eine verträgliche Flüssigpräparation. Ein oberflächenaktives Mittel kann zum Wasser zugesetzt werden, um einen Sirup für Flüssigeinheitsdosierungen zu bilden. Wasser-alkoholische pharmazeutische Präparationen können mit einem verträglichen Süßstoff, wie Zucker, Saccharin oder einem biologischen Süßstoff und einem Aromamittel in Form eines Elixiers eingesetzt werden.

[0021] Pharmazeutische Zusammensetzungen für parenterale und Zäpfchenverabreichung können ebenfalls unter Verwendung von Standardtechniken im Stand der Technik erhalten werden.

[0022] Bevorzugte Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind als pharmazeutische Mittel, die für die orale Verabreichung geeignet sind. Eine andere bevorzugte Verwendung der Verbindungen ist in transdermalen parenteralen Formulierungen, die insbesondere bei der Behandlung cholinergischer Erkrankungen, wie Glaukome, Myasthenia Gravis, der Alzheimer Erkrankung und Organophosphatvergiftung verwendbar sind. Demgemäß sind für die Verabreichung auf diesem Gebiet geeignete Zusammensetzungen insbesondere in der Erfindung enthalten. Die obigen parenteralen Lösungen oder Suspensionen können transdermal und mit einem Hautpflaster verabreicht werden. Wenn gewünscht, können diese durch Injektion in einem geeigneter Träger, wie Sesamöl, gegeben werden.

[0023] Demgemäß können die Einbeziehung der aktiven Verbindungen und eine langsame Freisetzungsmatrix für die transdermale Verabreichung eingesetzt werden. Die Verbindungen können in Mengen von etwa 0,01 bis 99% der Zusammensetzung und bevorzugt etwa 25 bis 85 Gew.-% des aktiven Bestandteils im Arzneimittelträger oder Träger transdermal verabreicht werden.

[0024] Transdermale therapeutische Systeme sind in sich geschlossene Dosierungsformen, die, wenn sie auf intakte Haut aufgebracht werden, (ein) Arzneimittel mit kontrollierter Geschwindigkeit in den systemischen Kreislauf freisetzen. Vorteile der Verwendung des transdermalen Weges umfassen: erhöhte therapeutische Wirksamkeit, Reduktion der Dosierungshäufigkeit, Reduktion der Nebenwirkungen aufgrund der Optimierung der Blutkonzentration gegenüber dem Zeitprofil, erhöhte Patientenverträglichkeit aufgrund der Eliminierung von Mehrfachdosierungsplänen, Umgehung des „first pass“-Metabolismus in der Leber, Vermeidung gastrointestinaler Inkompatibilitäten und Bereitstellung einer vorhersagbaren verlängerbaren Aktivitätsdauer. Jedoch ist die Hauptfunktion der Haut als eine Grenze für den Eintritt von Verbindungen zu wirken. Folglich wurde die transdermale Therapie für eine begrenzte Anzahl von Arzneimitteln bevorzugt, die die gewünschten physio-chemischen Eigenschaften für die Diffusion durch die Hautbarriere aufweisen. Ein wirksames Verfahren, die Barrierefunktion der Haut zu überwinden, ist es, einen Penetrationsverstärker in die Formulierung des transdermalen therapeutischen Systems einzubeziehen.

[0025] Ein Penetrationsverstärker ist eine chemische Verbindung, die, wenn sie in einer Formulierung enthalten ist, vorübergehend die Permeabilität der Haut für ein Arzneimittel erhöht, was es ermöglicht, dass eine größere Menge des Arzneimittels in kürzerer Zeitdauer absorbiert wird. Mehrere verschiedene Typen von Penetrationsverstärkern wurden beschrieben, wie Dimethylsulfoxid, n-Decylmethylsulfoxid, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Dimethylformamid, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on(Azon), Propylenglycol, Ethanol, Pyrrolidone, wie N-Methyl-2-pyrrolidon(NMP) und oberflächenaktive Mittel.

[0026] Die obigen Verbindungen können im Reservoir allein oder in Kombination mit pharmazeutischen Trägern vorliegen. Die für die Zwecke dieser Erfindung verträglichen pharmazeutischen Träger sind die im Stand der Technik bekannten Träger, welche das Arzneimittel, den Patienten oder das die Arzneimittelfreisetzungsvorrichtung umfassende Material nicht nachteilig beeinflussen. Geeignete pharmazeutische Träger umfassen steriles Wasser; Salzlauge; Dextrose; Dextrose in Wasser oder Salzlauge; Kondensationsprodukte von Castoröl und Ethylenoxid, die etwa 30 bis 35 Mol Ethylenoxid pro Mol Castoröl vereinigen; flüssige Säure; Niederkantele; Öle, wie Maisöl; Erdnussöl; Sesamöl und dergleichen mit Emulgatoren, wie Mono- oder Diglycerid einer Fettsäure; oder ein Phosphatid, z. B. Lecithin und dergleichen; Glycole, Polyalkylenglycole; wässrige Medien in Gegenwart eines Suspendierungsmittels, beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose; Natriumalginat; Poly(vinylpyrrolidon) und dergleichen, alleine oder mit geeigneten Dispergierungsmitteln, wie Lecithin; Polyoxyethylenstearat und dergleichen. Der Träger kann Hilfsstoffe, wie konservierende, stabilisierende, benetzende emulgierende Mittel und dergleichen zusammen mit einem Penetrationsverstärker und den Verbindun-

gen dieser Erfindung enthalten.

[0027] Die wirksame Dosis für Säugetiere kann aufgrund von solchen Faktoren, wie Alter, Gewicht, Aktivitätskonzentration oder Umstände des zu behandelnden Subjekts, variieren. Typischerweise liegt eine wirksame Dosierung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei etwa 1 bis 800 mg, wenn entweder eine orale oder rektale Dosis 1 bis 3 mal täglich verabreicht wird. Dies beträgt etwa 0,002 bis etwa 50 mg pro kg des Gewichts des Subjekts, verabreicht pro Tag. Bevorzugt etwa 10 bis etwa 300 mg werden oral oder rektal 1 bis 3 mal am Tag einem Erwachsenen verabreicht. Die erforderliche Dosis ist beträchtlich weniger als bei parenteraler Verabreichung. Bevorzugt können etwa 0,01 bis etwa 150 mg intramuskulär oder transdermal 1 oder 2 mal am Tag einem Erwachsenen verabreicht werden.

[0028] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können topisch in Mengen von etwa 0,01 bis etwa 99 Gew.-% der Zusammensetzung und bevorzugt etwa 25 bis 85 Gew.-%, verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen sind ebenfalls verwendbar für die Behandlung von cholinergen Erkrankungen, wie Glaukome, Myasthenia Gravis, der Alzheimer Erkrankung und als ein Gegenmittel gegen die Vergiftung mit Organophosphaten. Nach der Erfindung wird ebenfalls die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von cholinergen Störungen und/oder für die Behandlung von Organophosphatvergiftungen in einem Säugetier bereitgestellt. In einem weiteren Aspekt liefert die Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Inhibierung von Acetylcholinesteraseaktivität in einem Säugetier.

[0029] Überraschenderweise haben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine selektive cholinerge Agonist- und Blockierungsaktivität gezeigt. Von den zwei für die in vivo-Hydrolyse von Acetylcholin bekannten Enzymen scheint Acetylcholinesterase (AChE), die in roten Blutzellen, im Gehirn und im Nervengewebe gefunden wird, spezifischer als Butyrylcholinesterase (BChE) zu sein, die im Serum, der Pankreas und der Leber gefunden wird. Es wurde jedoch niemals gezeigt, dass Verbindungen, die selektiv eines der zwei Enzyme mehr inhibieren als das andere, einen medizinischen Vorteil bieten würden.

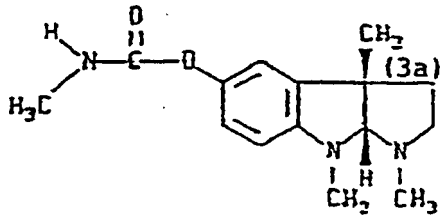
[0030] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die selektive Inhibierung wie folgt: Das natürliche Alkaloid (-)-Physostigmin, dessen potentieller Metabolit (-)-(N1)-Norphysostigmin und das natürliche Alkaloid Physovenin, die als biologische Standards verwendet wurden, inhibieren AChE und BChE in vitro ähnlich bei ähnlichen Konzentrationen.

[0031] Nachfolgend gibt es drei Abschnitte, die die Verbindungen veranschaulichen. Der erste Abschnitt (VERGLEICH) zeigt Standardverbindungen (A, B und C), deren biologische Aktivität eingesetzt wird, um sie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen zu vergleichen.

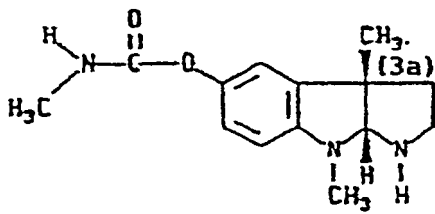
[0032] Der zweite Abschnitt (SCHEMA 1) ist ein Fließdiagramm, das eine allgemeine Umsetzung zeigt, die erfindungsgemäße Verbindungen erzeugt und die Abtrennung von Isomeren verhindert, indem die (3aS-cis)-absolute Struktur beibehalten wird.

[0033] Der dritte Abschnitt (SCHEMA 2) ist ein Ablaufdiagramm, das das allgemeine Reaktionsschema für eine vollständige Synthese zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen zeigt.

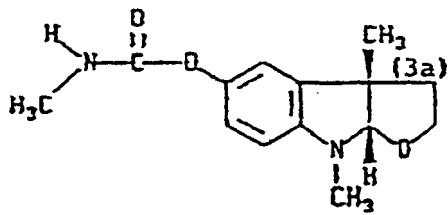
## VERGLEICHSVBINDUNGEN

A

(-)-PHYSOSTIGMIN

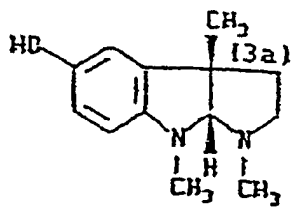
B

(-)-N(1)-NORPHYSOSTIGMIN

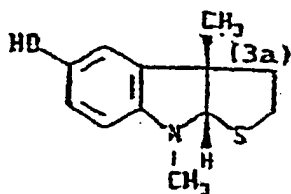
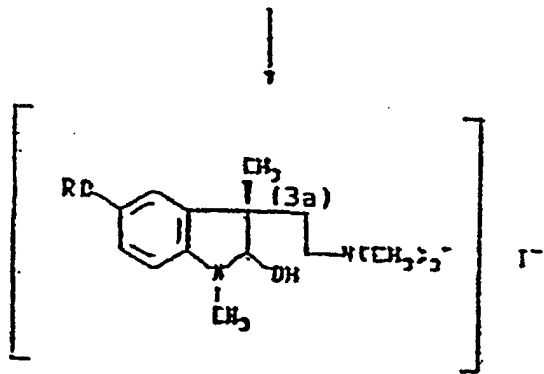
C

(-)-PHYSOVENIN

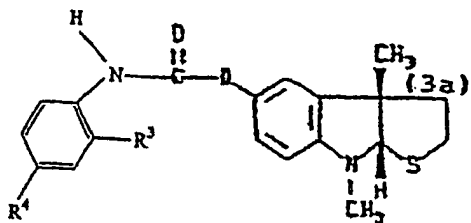
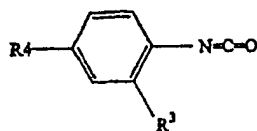
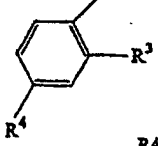
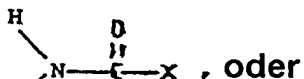
SCHEMA 1



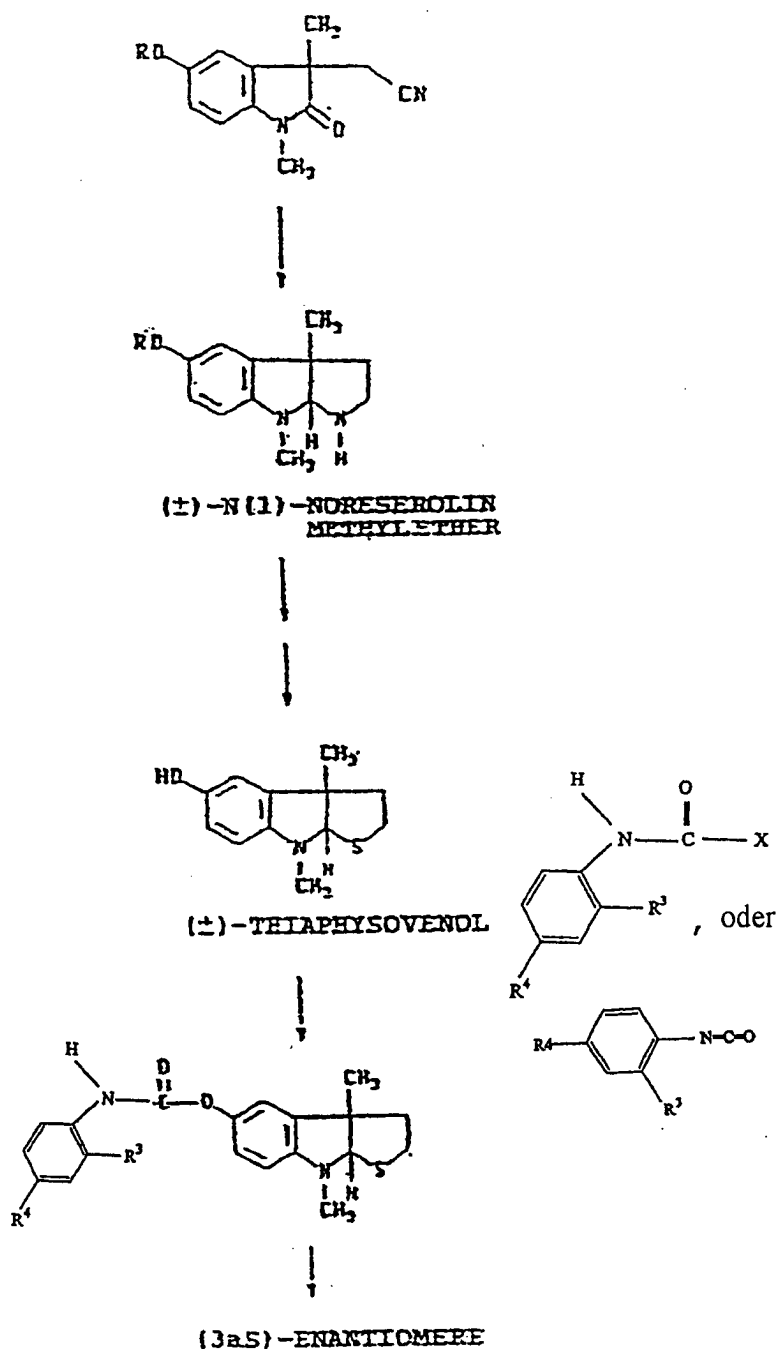
(-)-ESEROLIN



(-)-THIAPHYSOVENOL



## SCHEMA 2



[0034] Die erfindungsgemäßen Thiaphysovenolcarbamate werden durch das nachfolgende allgemeine Verfahren entsprechend des Reaktionsschemas 1, das oben dargestellt ist, hergestellt.

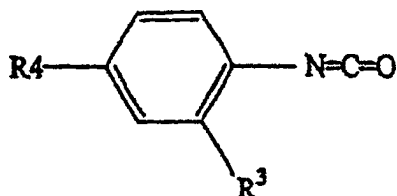
[0035] Das Ausgangsmaterial im Reaktionsschema 1, (-)-Eserolin, wird aus natürlichem (-)-Physostigmin der (3aS-cis)-absoluten Konfiguration durch das von Yu et al. (Heterocycles, 26, S. 1271 (1987)) beschriebene Verfahren erhalten. Dieses (-)-Eserolin wird dann einem Hofmann-Abbau unter Verwendung eines Alkylhalogenids, eines Dialkylhalogenids, eines Dialkylsulfats, eines Benzyhalogenids oder dergleichen unterzogen. Bevorzugte Hofmannreagenzien sind Methylbromid, Methyljodid und Benzybromid. Diese Reaktion erfordert ein Carbinolamin, das bei der Umsetzung beispielsweise mit Methyljodid ein quaternäres Salz als Zwischenprodukt in der Reaktion, wie in Schema 1 gezeigt, ergibt. In diesem Zwischenprodukt wurde die phenolische Gruppe des ersten Reaktionsprodukts in Schema 1 ebenfalls in einen Ether, z. B. einen Methylether, umgewandelt. (Bei den Zwischenprodukten der Reaktionsschemas 1 und 2 wird R eingesetzt, um die Ethersubstituentengruppe, z. B. eine Methylgruppe, darzustellen.)

[0036] Das zweite Strukturzwischenprodukt von Reaktionsschema 1 wird mit dem nucleophilen -SH (z. B. Natriumhydrogensulfid) in Wasser behandelt, was in der Bildung eines Thienoindolringsystems resultiert und ein kritisches Zwischenprodukt bei der Synthese von Thiaphysoveninen liefert. Dies ((-)-Thiaphysovenolmethyle-

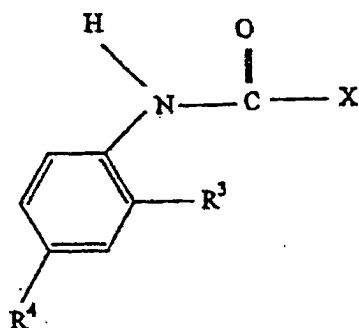


ther) ist ein kristalliner Feststoff mit einer hohen negativen spezifischen Rotation. Speziell beispielsweise eine Substitutionsreaktion mit 7 N Natriummercaptopid resultiert in einem Ringschluss und führt zu einer 50–60%-igen Ausbeute von kristallinem Thioether, der durch Spektrumsdaten vollständig charakterisiert wird. Der Methyletheranteil der tricyclischen Struktur wird umgesetzt, um die Methylethergruppe zu spalten und das Phenol in Thiophysovenolcarbamate umzuwandeln. Dieselbe Umsetzung kann ebenfalls auf andere Ether von Thiaphysovenol, wie den Ethylether oder den Benzylether, angewandt werden. Bevorzugte Reagenzien für die Spaltung sind Lewis Säuren, wie  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{BBr}_3$ . Diese Lewis Säuren spalten ebenfalls andere aromatische Ether, wie Ethylether oder Benzylether, die gegenüber dem Methylether bevorzugt sein können. Die (–)-Thiaphysovenolzwischenproduktstruktur ist die in der Umsetzung gezeigte dritte Struktur.

[0037] Eine weitere Umsetzung des Thiaphysovenols in Schema 1 mit einem Isocyanat



oder einem disubstituierten Carbamoylhalogenid



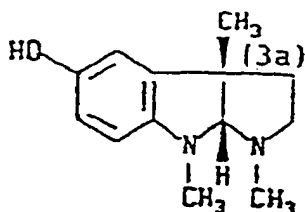
wobei X eine Halogenidabgangsgruppe darstellt, durch ein Standardprotokoll (siehe beispielsweise Yu et al., Heterocycles, 27, S. 745 (1988)), resultiert in Carbamaten mit der vierten Struktur, die im Reaktionsschema 1 gezeigt ist.

[0038] Wie aus dem Reaktionsschema 1 offensichtlich ist, wird die in (–)-Eserolin vorhandene absolute (3aS-cis)-Konfiguration in den endgültigen Thiaphysovenolcarbamaten beibehalten.

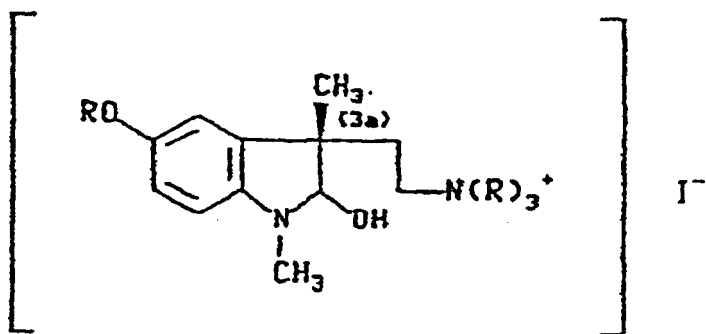
[0039] Demgemäß umfasst die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen durch Verwendung eines Verfahrens nach Reaktionsschema 1. Dieses Erfindungsverfahren wird wie folgt beschrieben:

Ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie oben dargestellt, die die Trennung von Isomeren vermeidet, indem die (3aS-cis)-absolute Konfiguration während des gesamten Syntheseverfahrens beibehalten wird, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Unterziehen von (–)-Eserolin mit der (3aS-cis)-absoluten Konfiguration

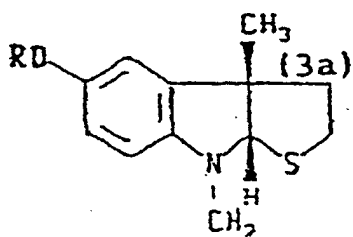


einem Hofmann-Abbau unter Verwendung eines Alkylhalogenids, eines Dialkylhalogenids, eines Benrylhalogenids oder eines Dialkylsulfats, so dass durch eine Eliminierungsreaktion ein bicyclisches Carbinolamin erhalten wird, das mit dem Alkylhalogenid, Dialkylhalogenid, Benrylhalogenid oder Dialkylsulfat umgesetzt wird, um das Quatärsalz mit der folgenden Formel zu erhalten

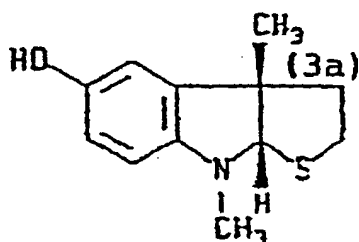


wobei R eine Alkyl- oder Benzylgruppe ist,

(b) Behandeln des quaternären Ammoniumsalzes aus Schritt (a) mit Natriumhydrogensulfid in Wasser, was zu einem Ringschluss und der Bildung des Thienoindolringsystems führt, um eine Verbindung der folgenden Formel bereitzustellen



(c) Behandeln des R-Ether-Zwischenprodukts aus Schritt (b) mit einer Lewis-Säure, um die R-Ethergruppe zu spalten, um eine Phenolzwischenverbindung mit der Bezeichnung (-)-Thiaphysovenol mit der folgenden Formel zu erhalten



und (d) Reagieren des (-)-Thiaphysovenols aus Schritt (c) mit einer Verbindung der Formel



wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie oben definiert sind und X eine Austrittsgruppe ist, um eine erfindungsgemäße Thiaphysovenol-Carbamat-Verbindung mit der absoluten (3aS-cis)-Konfiguration bereitzustellen.

[0040] Ein zweiter Weg zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist ein Totalsyntheseverfahren wie in Reaktionsschema 2 gezeigt und oben dargestellt.

[0041] Die erste Struktur im Reaktionsschema 2 ist eine bicyclische Nitrilverbindung, dessen Phenolgruppe am Benzorest verethert wurde (Julian et al., J.A.C.S., 57, S. 563 (1935) und Schonenberger et al., Helv. Chim. Acta., 69, S. 1486 (1986)). Diese erste Struktur wird mit der veröffentlichten Vorschrift umgesetzt (Yu et al., Heterocycles, 27, S. 1709 (1988)), um einen racemischen N(1)-Noreserolinether zu liefern, z. B. einen Methylether in der zweiten Struktur, die in Reaktionsschema 2 gezeigt ist. Beispielsweise kann dieser racemische N(1)-Noreserolinmethylether aus dem Nitril durch Umsetzen dieses mit Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) oder einem ähnlichen Reduzierungsmittel in Tetrahydrofuran hergestellt werden.

[0042] Die zweite Struktur (racemisches N(1)-Noreserolin), die in Reaktionsschema 2 gezeigt ist, wird dann der Etherspaltung und Umsetzung des Phenols mit Isocyanaten oder disubstituierten Carbamoylhalogeniden unterzogen.

[0043] Zunächst wird der racemische N(1)-Noreserolinmethylether von Reaktionsschema 2 einem Hofmann-Abbau und einer Umsetzung mit Methyljodid, wie in Reaktionsschema 1 unterzogen, um ein racemisches quaternäres Ammoniumsalz zu ergeben. Dieses Salz entspricht der zweiten in Reaktionsschema 1 gezeigten Struktur, ist aber optisch inaktiv. Dieses Salz ist eine Mischung der in Schema 1 gezeigten Verbindung mit der (3aS)-absoluten Struktur und ihrem Enantiomer (optisches Isomer).

[0044] Der nächste Schritt folgt der in den Serien der optisch aktiven (3aS)-Isomeren verwendeten Vorschrift, die in Schema 1 gezeigt sind: Die Umsetzung des racemischen quaternären Ammoniumsalzes mit dem nucleophilen SH<sup>-</sup> (Natriumhydrogensulfid) in Wasser resultiert in der Bildung von racemischem Thiaphysovenolmethylether und das entsprechende Phenol (racemisches Thiaphysovenol) wird bei Behandlung mit Lewis-Säure erhalten, die vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Kohlenstofftetrachlorid durchgeführt wird. Die Umsetzung dieses Phenols mit Isocyanaten oder disubstituierten Carbamoylchloriden liefert die erwünschten racemischen Carbamatester. Sie werden durch Chromatographie gereinigt.

[0045] Die racemischen Ester können auf chiralen Säulen oder durch Chromatographie auf Cellulosetriacetat in optische Isomere getrennt werden, wie in der Literatur für racemische Physoveninderivate beschrieben (siehe beispielsweise Yu et al., *Helv. Chim. Acta*, 74, S. 761 (1991)).

[0046] Der Umsetzungsschritt von beiden Umsetzungsschemas 1 und 2, wobei das quaternäre Ammoniumsalz mit dem -SH-Nucleophil (z.B., Natriumhydrogensulfid) umgesetzt wird, um die Thienoindolinstruktur zu ergeben, ist ein wichtiger neuer Umsetzungsschritt. Dieser Schritt ist wesentlich zur Herstellung der von der vorliegenden Anmeldung umfassten Carbamate. Von diesem Verfahren wurde in der Literatur zuvor ebenfalls noch nicht berichtet. Die quaternären Ammoniumcarbinolamine können mit einem -SH-Nucleophil abgetrennt oder umgesetzt werden, um eine Thienoindolinstruktur zu ergeben.

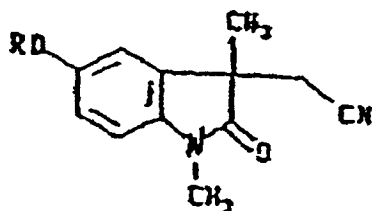
[0047] Obwohl die Umwandlung von Pyrrolindolen in Furanoindole, um Physovenine zu erzeugen, ohne die Isolierung der quaternären Carbinolaminzwischenprodukte durchgeführt wurde, wurde gezeigt, dass sie tatsächlich die letzten Vorläufer in dieser Umsetzung sind (Dale et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 22, S. 889 (1970)).

[0048] Wie oben bei der Diskussion der Reaktionsschemas 1 und 2 beschrieben, kann den allgemeinen in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Carbamaten der Physoveninseries und der Physostigminseries gefolgt werden, um die erfindungsgemäßen Carbamate herzustellen. Beispielsweise wurden in Reaktionsschema 1 und 2 die N-disubstituierten Carbamate aus (-)-Thiaphysovenol oder dessen racemischen Äquivalenten durch Umsetzen mit Dimethylcarbamoylchlorid, wie in den Physostigminseries berichtet, hergestellt. Auch die NH-Carbamate werden mit (-)-Thiaphysovenol oder dessen racemischen Äquivalenten durch Umsetzen mit substituierten Isocyanaten erhalten.

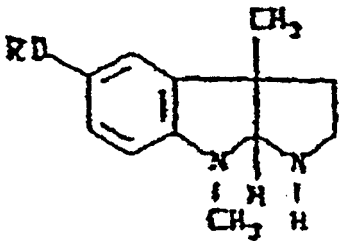
[0049] Demgemäß umfasst die vorliegende Erfindung ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der erfindungsgemäßen racemischen Serien unter Verwendung des Reaktionsschemas 2, wie oben beschrieben, gefolgt von der Trennung der racemischen Mischung. Die Verfahren sind wie folgt:

Ein Totalsyntheseverfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen, in dem zuerst ein racemisches Carbamatderivat hergestellt wird und anschließend die erfindungsgemäßen Verbindungen von dem Racemat getrennt werden, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

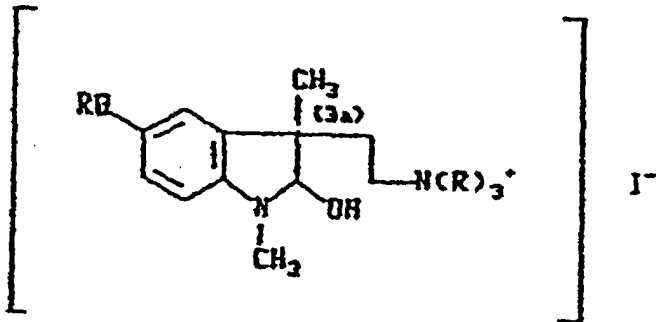
(a) Reagieren einer ethersubstituierten bicyclischen Nitrilverbindung, wobei R den an das Sauerstoffatom gebundenen Substituenten darstellt, um die Ethergruppe zu bilden (R ist beispielsweise Methyl, aber kann durch eine andere Alkylgruppe, wie Ethyl ersetzt sein, wie dies bei der Totalsynthese von Julian eingesetzt wird (Julian et al., *J.A.C.S.* 57, S. 563 (1935)), oder Benzyl, worin die ethersubstituierte Nitrilverbindung die folgende Formel aufweist



wobei R eine entfernbare Alkyl- oder Benzylphenolschutzgruppe ist, mit Lithiumaluminiumhydrid oder DIB-AH in einem inerten Lösungsmittel, um eine racemische N(1)-Noreserolin-Etherverbindung mit der folgenden Formel herzustellen

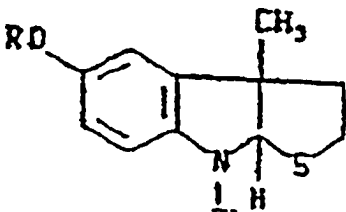


(b) Unterziehen des in Schritt (a) hergestellten racemischen N(1)-Noreserolin-R-Ethers einem Hofmann-Abbau unter Verwendung eines Alkylhalogenids, eines Dialkylhalogenids, eines Benzylhalogenids oder eines Dialkylsulfats, wodurch durch eine Eliminierungsreaktion ein bicyclisches Carbinolamin erhalten wird, das mit dem Alkylhalogenid, Dialkylhalogenid, Benzylhalogenid oder Dialkylsulfat reagiert wird, um das racemische Quatärsalz mit der folgenden Formel zu erhalten

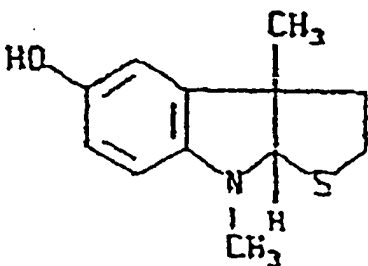


wobei R Alkyl oder Benzyl ist,

(c) Behandeln des quartären Ammoniumsalses aus Schritt (b) mit Natriumhydrogensulfid in Wasser, was zu einem Ringschluss unter Bildung des Thienoindolringsystems führt, um eine racemische Verbindung der folgenden Formel bereitzustellen

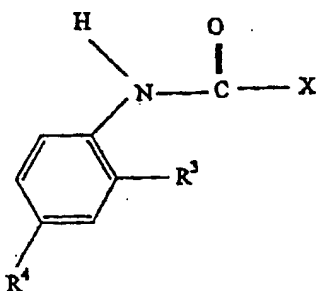


(d)(i) Behandeln des R-Ether-Zwischenprodukts aus Schritt (c), um die R-Ethergruppe zu entfernen und ein Phenolzwischenprodukt der Formel zu erhalten

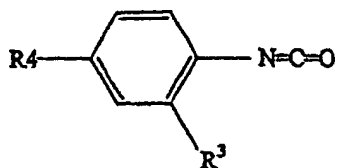


und

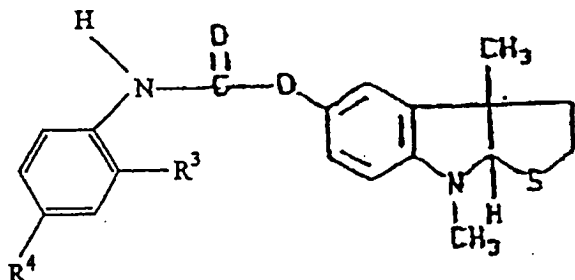
(ii) Reagieren der Phenol-Zwischenverbindung aus Schritt (d : i) mit einer Verbindung der Formel



wobei  $R^3$  und  $R^4$  wie oben definiert sind und wobei X eine Austrittsgruppe ist; oder  
 (iii) Reagieren des Phenols aus Schritt (d : i) mit einer substituierten Isocyanatverbindung der Formel



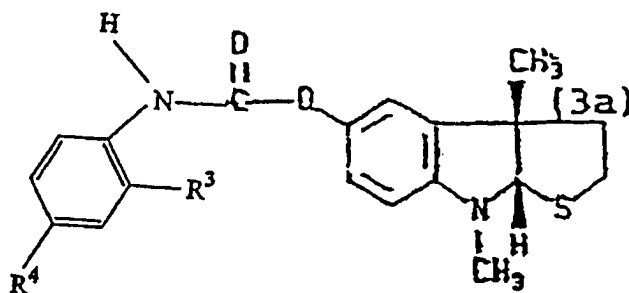
wobei  $R^3$  und  $R^4$  wie oben definiert sind, in Anwesenheit eines alkalischen Metallkatalysators in einem inerten Lösungsmittel; um eine racemische Thiaphysovenol-Carbamat-Verbindung der Formel



zu erhalten, wobei  $R^3$  und  $R^4$  wie oben definiert sind; und  
 (e) Trennen des racemischen Gemisches, um eine Thiaphysovenol-Carbamat-Verbindung mit der absoluten (3aS-cis) Konfiguration zu erhalten.

[0050] Erfindungsgemäße Verbindungen sind in Tabelle I aufgelistet.

Tabelle I



Vergl.	$R^3$	$R^4$
1.	-H	-H
2.	-CH <sub>3</sub>	-H
3.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H
4.	-CH(-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
5.	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

#### Experimentelle Daten

[0051] Smp. (nicht korrigiert): Fisher-Johns-Apparatur; <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (300 MHz): Varian XL-300-Spektrometer,  $\delta$  in ppm bezogen auf TMS (= 0,0 ppm) als interner Standard; Massenspektren für chemische Ionisation (CI-MS, m/z): Finnigan-1015D-Massenspektrometer und für Elektronenaufschlag (EI-MS) und hochauflösende

Massenmessungen (HRMS): VG-Micro Mass 7070F-Massenspektrometer; optische Rotation ( $[\alpha]_D$ ): Perkin-Elmer-241 MC automatischer Polarimeter; Silicagelplatten wurden gekauft von Analtech Inc., Newark, N.J.; Säulenchromatologie (GHLF): Merck 60 (230–400 mesh); Lösungsmittelsysteme, eingesetzt für DC: (A)  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 90/9/1$ ; (B)  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 96/4$ .

[0052] (–)-Eserolin (die erste Struktur im Reaktionsschema 1) wird aus (–)-Physostigmin durch ein im Stand der Technik gut bekanntes Verfahren, wie oben diskutiert, hergestellt.

### Versuch 1

#### (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-methylether

[0053] (–)-Eserolin (2,66 g, 12,10 mmol) wurde in DMSO (150 ml) unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre bei RT gelöst.

[0054] Gepulvertes KOH (2,80 g, 49,9 mmol) wurde zugegeben. Nach dem Rühren für 5 Minuten bei RT in  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wurde  $\text{CH}_3\text{I}$  (3,59 g, 25,3 mmol) zugegeben und das Rühren 1 Stunde fortgesetzt.

[0055] Dann wurde  $\text{CH}_3\text{I}$  (7,3 g, 51,4 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für eine weitere Stunde gerührt. Es wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml  $\times$  2) gewaschen, um Überschuss  $\text{CH}_3\text{I}$  und etwas DMSO zu entfernen, und die verbliebene Lösung wurde im Vakuum eingedampft, um niedrigsiedende Lösungsmittel zu entfernen, dann 7 N NaHS (115 ml) zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml  $\times$  3) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit 10% Zitronensäure (50 ml  $\times$  3) und Lauge (50 ml  $\times$  2) gewaschen, getrocknet (wasserfreies  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingedampft, um ein gelbes Öl, 2,33 g, zu ergeben, das über Säulenchromatographie geführt wurde [Silicagel, eluiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (250/1)], um 1,82 g (63,6%) des Methylethers als farblose Kristalle zu ergeben: Smp. 40–41°C; CI-MS:  $\text{MH}^+$  236;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (s, 3H, C(3a)- $\text{CH}_3$ ), 2,21–2,85 (m, 4H, 2, 3- $\text{CH}_2$ ), 2,79 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,78 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 5,10 (s, 1H, C(8a)-H), 6,39 (d, 1H, J = 8,2, 7-H), 6,66 (d, 1H, J = 2,5, 4-H), 6,70 (dd, 1H, J = 2,5, 8,2, 6-H) ppm;  $[\alpha]_D$ -246,14° (c 1,33, EtOH).

Anal. berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NSO}$  (235,341): C 66,34, H 7,28, N 5,95 S 13,62; Gefunden: C 66,30, H 7,32, N 5,93, S 13,53.

### Versuch 2

Herstellung von Thiaphysovenol aus dem im Versuch 1 hergestellten Methylether.

#### (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol.

[0056] Der Methylether aus Versuch 1 (1,87 g, 8 mmol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) gelöst und dann die Lösung von  $\text{BBr}_3$  (7 ml) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) tropfenweise mit Rühren unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre bei RT zugegeben. Nach 2 h wurde MeOH unter Kühlen (einem Wasserbad) vorsichtig zugegeben, und flüchtige Gase durch Öffnen des Reaktionsgefäßes abgelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der Rest wurde in  $\text{H}_2\text{O}$  (22 ml) gelöst, durch Zugabe von 10%-iger  $\text{NaHCO}_3$  alkalisch gemacht und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml  $\times$  3) extrahiert. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Phase wurde mit Lauge (30 ml  $\times$  2) gewaschen, getrocknet (wasserfreies  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum abgedampft, um einen gelben Schaum 1,57 g, zu ergeben, der einer Flashchromatographie unterzogen wurde (Silicagel, eluiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), um rosa Kristalle zu ergeben, die in Isooktan vermahlen wurden, um 1,2 g Thiaphysovenol als cremefarbene Kristalle zu ergeben (67,9%): Smp. 112–113°C; CI-MS:  $\text{MH}^+$  222;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,41 (s, 3H, C(3a)- $\text{CH}_3$ ), 2,18–2,81 (m, 4H, 2,3- $\text{CH}_2$ ), 2,75 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4,28 (s, 1H, ausgetauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$ , O-H), 5,07 (s, 1H, C(8a)-H), 6,30–6,60 (m, 3H Ar-H) ppm;  $[\alpha]_D$ -262,92° (c 0,99, EtOH).

Anal. berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NSO}$  (221,31): C 65,12, H 6,83, N 6,33, S 14,49; Gefunden: C 65,06, H 6,87, N 6,29, S 14,42.

### Versuch 3

Herstellung von Thiaphysovenol-Carbamaten,

#### (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-butylcarbamate.

[0057] Thiaphysovenol (1 mmol) wurde in wasserfreiem Ether (20 ml) gelöst und ein kleines Stück Natrium (ca. 1 mg) zugegeben. Nach dem Rühren für 5 Minuten bei RT in  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wurde N-Butylisocyanat (1,1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden bei RT unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre gerührt, dann das Natrium entfernt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rest in EtOAc gelöst. Die EtOAc-Phase wurde mit 0,1 N NaOH, Salzlauge, gewaschen, getrocknet (wasserfreies  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum abgedampft, um einen rosa Schaum zu ergeben, der einer Säulenchromatographie unterzogen wurde (Silicagel,

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (250/1)), um das Butylcarbamat zu ergeben. Es wurde mit EtOAc-Hexan kristallisiert, um das Butylcarbamat als farblose Kristalle zu ergeben (47,5%): Smp. 92–93°C; CI-MS: MH<sup>+</sup> 321; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95 (t, 3H, J = 7,2, Kette-CH<sub>3</sub>), 1,43 (s, 3H, C(3a)-CH<sub>3</sub>), 1,37–1,57 (m, 4H, Kette-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,18–2,81 (m, 4H, 2, 3-CH<sub>2</sub>), 2,79 (s, 3H, N(8)-CH<sub>3</sub>), 3,25 (q, 2H, J = 6,8, Kette-N-CH<sub>2</sub>), 4,90 (br, 1H, N-H), 5,07 (s, 1H, C(8a)-H), 6,35–6,85 (m, 3H, Ar-H) ppm; [α]<sub>D</sub>-217,97° (c 0,76, EtOH).

Anal. berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (320,444): C 63,71, H 7,55, N 8,74, S 10,01; Gefunden: C 63,65, H 7,61, N 8,74, S 10,09.

#### Versuch 4

Herstellung von (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-phenylcarbammat aus Thiaphysovenol

[0058] Dem gleichen allgemeinen Verfahren wie im Versuch 3 wurde gefolgt, aber N-Phenylisocyanat wurde als der Reaktant eingesetzt. Das resultierende Carbamat wurde mit Ether kristallisiert, um das Phenylcarbammat als farblose Kristalle zu ergeben (69,0%): Smp. 175–176°C; CI-MS: MH<sup>+</sup> 341; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 3H, C(3a)-CH<sub>3</sub>), 2,81 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,15–2,82 (m, 4H, 2, 3-CH<sub>2</sub>), 5,09 (s, 1H, C(8a)-H), 6,38–6,93 (m, 3H, Ar-H), 7,07–7,45 (m, 5H, AR-H) ppm; [α]<sub>D</sub>-258,76° (c 0,84, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (340,434): C 67,03, H 5,92, N 8,23, S 9,42; Gefunden: C 66,94, H 5,95, N 8,26, S 9,48.

#### Versuch 5

Die Herstellung von (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-2'-methyl-phenylcarbammat aus Thiaphysovenol.

[0059] Denselben allgemeinen Verfahren wie im Versuch 3 wurde gefolgt, aber N-(2-Methylphenyl)isocyanat wurde als der Reaktant eingesetzt. Das resultierende Carbamat war ein farbloser Schaum (66,5%): CI-MS; MH<sup>+</sup> 355; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 3H, C(3a)-CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, Kette-2'-CH<sub>3</sub>), 2,80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,18–2,83 (m, 4H, 2,3-CH<sub>2</sub>), 5,09 (s, 1H, C(8a)-H), 6,38–6,94 (m, 3H, Ar-H), 7,03–7,25 (m, 4H, Ar-H) PPM; [α]<sub>D</sub>-148,53° (c 0,68, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>·0,75 H<sub>2</sub>O (367,979): C 65,28, H 6,44, N 7,61, S 8,71; Gefunden: C 65,66, H 6,20, N 7,57, S 8,68.

#### Versuch 6

Herstellung von (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-2'-ethylphenylcarbammat aus Thiaphysovenol.

[0060] Denselben allgemeinen Verfahren wie in Versuch 3 wurde gefolgt, aber N-(2-Ethylphenyl)isocyanat wurde als der Reaktant eingesetzt. Es wurde ein farbloser Schaum erhalten (70,5%): CI-MS: MH<sup>+</sup> 369, 222 (100%); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (t, 3H, J = 7,57, Kette-2'-C-CH<sub>3</sub>), 1,44 (s, 3H, C(3a)-CH<sub>3</sub>), 2,15–2,84 (m, 6H, 2,3-CH<sub>2</sub> und Kette-2'-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,09 (s, 1H, C(8a)-H), 6,38–6,93 (m, 3H, Ar-H), 7,08–7,23 (m, 4H, Ar-H) ppm; [α]<sub>D</sub>-237,7° (c 0,27, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>·0,25 H<sub>2</sub>O (372,989): C 67,62, H 6,62, N 7,51, Gefunden: C 67,59, H 6,60, N 7,52.

#### Versuch 7

Herstellung von (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol 2'-isopropylphenylcarbammat aus Thiaphysovenol.

[0061] Denselben allgemeinen Verfahren wie im Versuch 3 wurde gefolgt, aber N-(2-Isopropylphenyl)-isocyanat wurde als Reaktant eingesetzt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten (86,5%): CI-MS: MH<sup>+</sup> 383, 222 (100%); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (d, 6H, Kette-2'-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,44 (s, 3H, C(3a)-CH<sub>3</sub>), 2,20 (m, 1H, Kette-2'-CH-Me<sub>2</sub>), 2,54–2,83 (m, 4H, 2,3-CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,09 (s, 1H, C(8a)-H), 6,38–6,94 (m, 3H, Ar-H), 7,16–7,31 (m, 4H, Ar-H) ppm; [α]<sub>D</sub>-211,22° (c 0,41, CHCl<sub>3</sub>).

Anal. berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (382,514): C 69,07, H 6,85, N 7,33, S 8,38; Gefunden: C 68,93, H 6,90, N 7,26, S 8,28.

## Versuch 8

Herstellung von (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-2',4'-dimethylphenylcarbammat aus Thiaphysovenol.

[0062] Denselben allgemeinen Verfahren wie im Versuch 3 wurde gefolgt, aber N-(2,4-Dimethylphenyl)isocyanat wurde als Reaktant eingesetzt. Es wurde ein cremefarbener Schaum erhalten (58,2%): Smp. 51–53°C; CI-MS:  $MH^+$  369;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,44 (s, 3H, C(3a)- $CH_3$ ), 2,29 (d, 6H, Kette-2',4'- $CH_3$ ), 2,15–2,83 (m, 4H, 2,3- $CH_2$ ), 2,80 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 5,09 (s, 1H, C(8a)-H), 6,38–6,93 (m, 3H, Ar-H), 7,01–7,04 (d, 3H, Ar-H) ppm;  $[\alpha]_D^{20}$  –193,5° (c 1,18, EtOH).

Anal. berechnet für  $C_{21}H_{24}N_2SO_2$  (368,484): C 68,45, H 6,56, N 7,60, S 8,70; Gefunden: C 68,45, H 6,57, N 7,57, S 8,76.

[0063] Das vollständige Syntheseverfahren nach Schema 2 wird durch die folgenden Versuche angegeben.

## Versuch 9

Herstellung von Fumaratsalzen von racemischen ( $\pm$ )-O-Methyl-N(1)-noreserolin.

[0064] Zu einer gerührten Lösung von  $LiAlH_4$  in THF (91 ml, 1,0 M Lösung) wurde tropfenweise eine Nitrillösung mit der durch die erste Struktur von Reaktionsschema 2 gezeigten Formel (10,5 g, 45,6 mmol) in THF (25 ml) bei RT unter  $N_2$ -Atmosphäre zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zunächst bei RT 1 Stunde gerührt und dann für eine zusätzliche halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit THF (92 ml) verdünnt, mit  $H_2O$  (3,9 ml), 15%-iger wässriger NaOH-Lösung (3,9 ml) und  $H_2O$  (11 ml) in einem Eisbad behandelt. Es wurde 15 Minuten gerührt, dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum abgedampft, um ein braunes Öl zu ergeben, das in 2 N HCl gelöst wurde. Die saure wässrige Lösung wurde mit  $Et_2O$  (50 ml  $\times$  2) gewaschen, dann mit  $K_2CO_3$  auf pH 9 eingestellt und mit  $Et_2O$  extrahiert (100 ml  $\times$  3). Die kombinierten Extrakte wurden mit Salzlauge (40 ml  $\times$  2) gewaschen, getrocknet (wasserfreies  $Na_2SO_4$ ) und auf etwa 50 ml konzentriert. Eine gesättigte EtOH-Lösung von Fumarsäure 5,28 g wurde zugegeben. Umkristallisieren des Salzes aus EtOH ergab das Fumarat von ( $\pm$ )-O-Methyl-N(1)-noreserolin (7,6 g, 50%): Smp. 201–203°C (d); CI-MS:  $MH^+$  219;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,42 (s, 3H, C(3a)- $CH_3$ ), 1,74–3,09 (m, 4H, 2,3- $CH_2$ ), 2,79 (s, 3H, N(8)- $CH_3$ ), 3,75 (s, 3H, O- $CH_3$ ), 4,42 (s, 1H, C(8a)-H), 6,25–6,68 (m, 3H, Ar-H) ppm.

Anal. berechnet für  $C_{13}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  (334,37): C 61,06, H 6,63, N 8,38; Gefunden: C 60,99, H 6,60, N 8,35.

## Versuch 10

Herstellung von ( $\pm$ )-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-methylether.

[0065] Die freie Base des ( $\pm$ )-O-Methyl-N(1)-noreserolinfumarats aus Versuch 9 wurde durch Einstellen des pH-Wertes auf 8 erhalten. Denselben allgemeinen Verfahren wie für den Versuch 1 wurde gefolgt, aber unter Verwendung der freien Base ( $\pm$ )-O-Methyl-N(1)-noreserolin als Ausgangsmaterial an Stelle von (–)-Eserolin, und  $CH_3I$  wurde anstatt bevor das KOH zugegeben wurde, danach zugegeben. Das Verfahren resultiert in ( $\pm$ )-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-methylether als farbloses Öl (27%). DC, MS,  $^1H$ -NMR waren identisch mit der durch Versuch 1 oben erhaltenen 3aS-cis-Verbindung; HRMS  $M^+$  (berechnet für  $C_{13}H_{17}NSO$ ): 235,1031,  $M^+$  (gefunden) 235,1039.

## Versuch 11

Herstellung von ( $\pm$ )-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thienol[2,3-b]indol-5-ol (( $\pm$ )-Thiaphysovenol) aus dem Methylether.

[0066] Der Methylether wurde wie oben in Versuch 2 beschrieben demethyliert. Die Aufarbeitung resultierte in einem Öl (66,2%): DC, MS,  $^1H$ -NMR waren identisch mit (–)-Thiaphysovenol; HRMS  $M^+$  (berechnet für  $C_{12}H_{15}NSO$ ): 221,0874,  $M^+$  (gefunden): 221,0880.

## Versuch 12

Herstellung von ( $\pm$ )-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3b]indol-5-ol 2',4'-dimethylphenylcarbammat aus racemischem Thiaphysovenol.

[0067] Denselben Verfahren wie im Versuch 8 wird gefolgt, aber racemisches Thiaphysovenol wird als Aus-



gangsmaterial eingesetzt. Die Aufarbeitung ergab ein farbloses Öl (43,8%). DC, MS,  $^1\text{H-NMR}$  waren identisch mit dem im Versuch 8 beschriebenen (–)-Isomer.

[0068] Anal. berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{SO}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$  (381,999): C 66,02, H 6,73, N 7,34, S 8,39; Gefunden: C 66,29, H 6,52, N 7,40, S 8,32.

### Versuch 13

Die Trennung von ( $\pm$ )-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-2'-methylphenylcarbammat.

[0069] Die optische Trennung der racemischen Mischung wird durch Chromatographie auf Cellulosetriacetat-säulen, wie beschrieben für Physovenin, erreicht (Yu et al., *Helv. Chim. Acta*, 74, S. 761 (1991)). Nach der Trennung sind die resultierenden DC, MS,  $^1\text{H-NMR}$  und die optische Rotation identisch mit (–)-3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethyl-2H-thieno[2,3-b]indol-5-ol-2'-methylphenylcarbammat, das oben in Versuch 5 hergestellt wird.

### Biologischer Versuch

#### In vitro-Test von human anti-AChE und -BChE Aktivität, $\text{IC}_{50}$

[0070] Ein klassischer Enzyminhibitionstest wurde unternommen, um die Aktivität der Kontrollverbindungs-(A, B und C) Derivate gegen AChE und BChE zu quantifizieren. Die anti-Cholinesteraseaktivität wurde gegen Humanerythrocyt-AChE und Plasma-BChE in 0,1 M  $\text{NaP}_3\text{O}_4$ -Puffer (pH 8,0) unter Verwendung des spektrofotometrischen Verfahrens von Ellman et al. (*Biochem. Pharmacol.* 7, S. 88, (1961)) bestimmt. Frisch gesammeltes Blut wurde zentrifugiert ( $6000 \times g$ , 10 min,  $4^\circ\text{C}$ ), das Plasma abgetrennt und mit 0,1  $\text{NaP}_3\text{O}_4$  (pH 7,4) auf 1 : 125 verdünnt. Die Erythrozyten wurden drei mal in isotonischer Salzlösung gewaschen durch die Zugabe von 9 Volumina  $\text{NaP}_3\text{O}_4$ , enthaltend 0,5% Triton-X (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (pH 7,4 auf Eis für 30 Minuten) lysiert und mit 19 Volumina 0,1 M  $\text{NaP}_3\text{O}_4$  (pH 7,4) auf eine Endverdünnung von 1 : 200 verdünnt. Acetyl- $\beta$ -methylthiocholin (0,5 mM) (Sigma) und s-Butyrylthiocholin (0,5 mM) (Sigma) wurden als spezifische Substrate für die Tests von AChE bzw. BChE eingesetzt. Für jede Cholinesterasezubereitung wurden 25  $\mu\text{l}$  Enzym auf ein endgültiges Inkubationsvolumen von 0,75 ml zugegeben.

[0071] Die getesteten Verbindungen wurden anfänglich in Tween 80/EtOH (3 : 1, V : V, 75  $\mu\text{l}$  Gesamtvolumen) gelöst, mit 0,1 M  $\text{NaP}_3\text{O}_4$  (pH 8,0) in halblogarithmischen Intervallen auf einen Endkonzentrationsbereich zwischen  $1 \times 10^{-5}$  M und  $3 \times 10^{-10}$  M verdünnt und wurden mit Enzym (30 min bei  $21^\circ\text{C}$ ) vor Zugabe der Substrate vorinkubiert. Das Tween 80/EtOH wurde im Überschuss von 1 : 1000 verdünnt und beeinflusste weder die AChE- noch die BChE-Aktivität. Nach einer 25-minütigen Inkubation bei  $37^\circ\text{C}$  wurde die Herstellung eines gelben Thionitrobenzoatanions mit einem auf eine Wellenlänge von 412 nm eingestellten Spektrofotometer gemessen. Die nicht-spezifische Substrathydrolyse wurde unter Bedingungen einer vollständigen Enzyminhibition bestimmt (durch Zugabe von Physostigmin  $1 \times 10^{-5}$  M) und die damit in Zusammenhang stehende Absorptionsänderung wurde von der mit den Testverbindungen beobachteten abgezogen. Weiterhin wurde die Aktivität jeder Verbindung zusammen mit der von Physostigmin als einem externen Standard, von dessen Aktivität zuvor berichtet wurde, (siehe Yu et al., *Helv. Chim. Acta* 74, S. 761 (1991) und Yu et al., 31, S. 2297 (1988)) beurteilt.

[0072] Die pharmakologische Aktivität von jeder Verbindung wurde als  $\text{IC}_{50}$  ausgedrückt, der definiert ist als die Konzentration in Nanomol, die erforderlich ist, um 50% der Enzymaktivität von AChE bzw. BChE zu inhibieren. Zur Bestimmung der  $\text{IC}_{50}$ -Werte wurde die Enzymaktivität jeder Konzentration ausgedrückt als Prozentwert derjenigen, die in Abwesenheit der Komponente bestimmt wurde. Diese wurde dann in ein logarithmisches Format transformiert, worin  $\text{logit} = \ln (\% \text{ Aktivität} / [100 - \% \text{ Aktivität}])$ , und wurde als Funktion der logarithmischen Konzentration der Verbindung aufgetragen.  $\text{IC}_{50}$ -Werte (d. h.,  $\text{logit} = \ln (50 / [100 - 50]) = 0$ ) wurden nur aus Korrelationskoeffizienten von weniger als  $-0,985$  bestimmt, und wenn mehr als 50% Inhibition aus Duplikatproben erreicht wurde.

[0073] Jede Verbindung wurde zwischen 4 und 8 mal analysiert. Ein zweiteiliger Studentent-Test wurde durchgeführt, um zwei Mittelwerte zu vergleichen (siehe Miller, *Simultaneous Statistical Inferences*, McGraw-Hill, New York, NY, S. 76 (1966)). Wenn mehr als zwei Mittelwerte verglichen wurden, wurde die Einweganalyse der Varianz und der Bonferroni Mehrfach-t-Test eingesetzt (siehe Miller, *Simultaneous Statistical Inferences*, McGraw-Hill, New York, NY, S. 76 (1966)). Statistische Signifikanz wurde bei einem Niveau von  $p < 0,05$  angenommen.

[0074] Die Tabelle II unten listet die wichtigen biologischen Daten für die erfindungsgemäßen Verbindungen auf. Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte und die Aktivitätslevel für AChE- und BChE-Inhibition sind verglichen mit Standardverbindungen aus dem Stand der Technik aufgelistet. Die Verbindungsnummern von Versuch 1–5 beziehen sich

auf dieselben Verbindungsstrukturen, die als Verbindungen 1–5 in Tabelle I oben aufgelistet wurden.

Tabelle II

	Verbindung Nummer	AChE IC <sub>50</sub> (nM)	BChE IC <sub>50</sub> (nM)
(A)	(-)-Physostigmin (Vergleichsstandard)	27,9 ± 2,4	16,0 ± 2,9
(B)	(-)-N(1)-Norphysostigmin (Vergleichsstandard)	21,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0
(C)	(-)-Physovenin (Vergleichsstandard)	27,1 ± 0,8	2,7 ± 1,4
Bsp. 1		27,2 ± 7,1	1657,1 ± 353,8
Bsp. 2		29,0 ± 5,6	5278,8 ± 354,2
Bsp. 3		30,1 ± 0,2	3429,5 ± 258,9
Bsp. 4		25,5 ± 3,3	963,1 ± 106,4
Bsp. 5		26,3 ± 3,8	1865,8 ± 291,4

#### In Vivo Dauer von Aktivitätsstudien

[0075] Katheter, gefüllt mit Heparinsalzlösung wurden in der rechten femoralen Vene und Arterie von anästhesierten männlichen Ratten festgemacht, die dann in einem Gipsabguss untergebracht wurden, und man ließ diese sich von der Anästhesie in einer temperaturgesteuerten Anlage erholen. Plasmaproben wurden genommen, um unbehandelte Niveaus der AChE-Aktivität zu quantifizieren. 90 Minuten nach dem operativen Eingriff wurde Hexamethoniumbromid (5 mg/kg, i. p.) verabreicht, gefolgt von Atropinmethylbromid (4 mg/kg, s. c.) 10 Minuten später. Diese quaternären nikotinischen und muskarinischen Antagonisten gehen nicht ins Gehirn und inhibieren das peripherale cholinerge Überangebot verknüpft mit einer Cholinesteraseinhibierung, was für das Tier schädlich sein kann. Zwei Stunden nach dem operativen Eingriff wurden entweder (i) Physostigmin, (ii) Physostigminderivate oder (iii) THA i. v. verabreicht. Plasmaproben wurden bei Intervallen zwischen 2 Minuten und 8 Stunden genommen, unmittelbar auf -70°C gefroren und dann auf Cholinesteraseinhibierung getestet. Die AChE-Inhibierung wurde wie oben beschrieben mit notwendigen Modifizierungen gemessen, die erforderlich sind für die Quantifizierung von Rattenplasma.

[0076] Alle Arzneimittel wurden in einer für die i. v. Verabreichung konsistenten Art und Weise formuliert. Speziell wurden die Arzneimittel in Tween 80/EtOH (3 : 1, V : V), etwa 100 µl gelöst und wurden dann im Überschuss von 1 : 9 (V : V) mit isotonomischer Salzlösung verdünnt. Die Verwendung von Tween 80/EtOH veränderte weder die AChE- noch die BChE-Inhibitoraktivität von Verbindungen in in vitro-Studien (Yu et al., *Helv. Chim. Acta* 74, S. 761–766, (1991)). Die Dosierungen wurden in früheren Studien bestimmt, die die Messung von rektaler Temperatur und von einem Tremor mit einbezogen; zwei zentral gesteuerte Wirkungen von Cholinesterase-Inhibitoren und cholinergen Agonisten.

[0077] **Fig. 1** zeigt die in vivo-Inhibierung des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE), d. h. die Aktivität von Cholinesterase-Inhibitoren, wie (-)-Physostigmin und (-)-Thiaphysovenin, die gute Inhibierungseigenschaften aufweisen (wie aus den in vitro-Studien vorhergesagt), aber ihre Wirkungsdauer ist kurz. Vergleich mit THA (Tacrin); THA-Inhibierung wird nur bei einer hohen Dosierung (nahe der Toxizität) erreicht, aber ist von längerer Dauer.

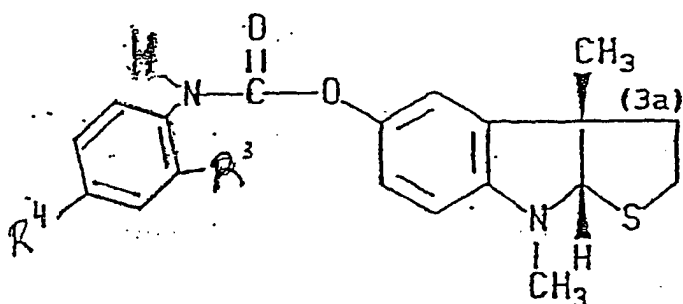
[0078] **Fig. 2** zeigt AChE-Inhibierung durch I.V. (-)-Thiaphysovenin, (-)-Phenyl- und (-)-2',4'-Dimethylphenylthiaphysovenin in Rattenplasma. Die Aktivität und Persistenz von 5 mg/kg Dosierungen der getesteten Ver-

bindungen wurde für eine Dauer von 480-Minuten verglichen. **Fig. 2** zeigt, dass, obwohl (-)-Thiaphysovenin eine kurze Wirkungsdauer hat (siehe auch **Fig. 1**), Carbamate, d. h. Phenylcarbamate, hohe Inhibierung von langer Dauer aufweisen. Dies wird bei Dosierungen ohne Nebenwirkungen oder Toxizität erreicht. Derartige Ergebnisse sind überraschend und liefern wirksame neue in vivo AChE-Inhibitoren.

[0079] Die vorangehende Beschreibung der spezifischen Ausführungsformen zeigt daher vollständig die allgemeine Art der Erfindung, die andere durch Anwendung gängigen Wissens ohne weiteres modifizieren und/oder für verschiedene Anwendungen, wie spezifische Ausführungsformen, anpassen können, ohne vom allgemeinen Konzept abzuweichen und daher sollen derartige Anpassungen von der Bedeutung und dem Bereich von Äquivalenten der offenbarten Ausführungsformen umfasst sein. Es versteht sich, dass die hier verwendete Ausdrucksweise oder Terminologie nur zum Zwecke der Beschreibung dient und nicht zur Beschränkung.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel

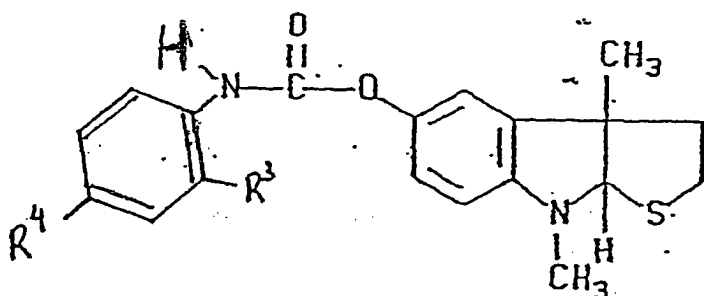


wobei

$R^3$  und  $R^4$  beide H oder eine  $-CH_3$ -Gruppe sind, oder

$R^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Methyl-, Ethyl- und Isopropylgruppe und  $R^4$  H ist; einschließlich optischer Isomere der 3aS-Serie.

#### 2. Racemische Verbindung der Formel



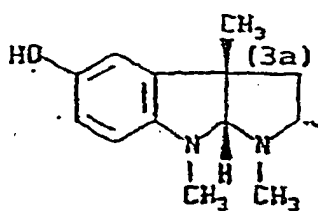
wobei

$R^3$  und  $R^4$  beide H oder eine  $-CH_3$ -Gruppe sind; oder

$R^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Methyl-, Ethyl- und Isopropylgruppe und  $R^4$  H ist.

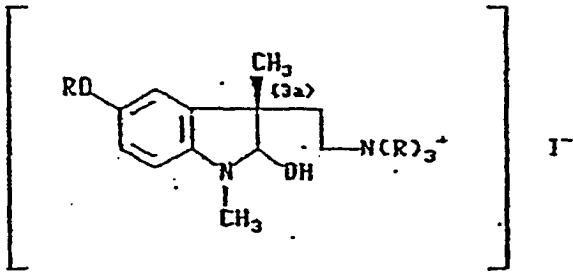
3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, die die Trennung von Isomeren durch Erhalten der (3aS-cis)-absoluten Konfiguration während des gesamten Syntheseverfahrens verhindert, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

(a) Unterziehen von (-)-Eseroline mit der (3eS-cis)-absoluten Konfiguration



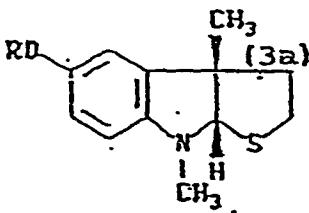
einem Hofmann-Abbau unter Verwendung eines Alkylhalogenids, eines Dialkylhalogenids, eines Benzylhalo-

genids oder eines Dialkylsulfats, so dass durch eine Eliminierungsreaktion ein bicyclisches Carbinolamin erhalten wird, das mit einem Mitglied der Gruppe bestehend aus einem Alkylhalogenid, einem Dialkylhalogenid, einem Benzylhalogenid oder einem Dialkylsulfat reagiert wird, um das Quartärsalz mit der folgenden Formel zu erhalten

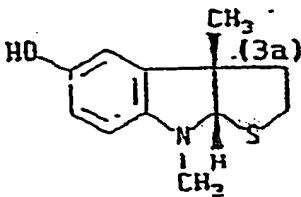


wobei R eine Alkyl- oder Benzylgruppe ist,

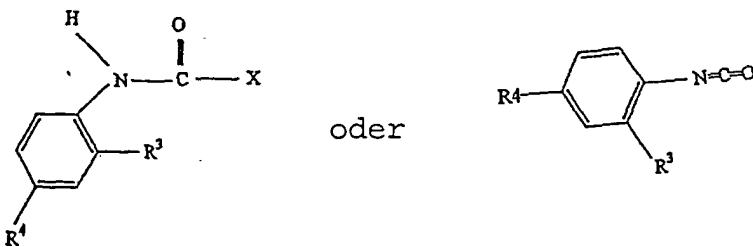
(b) Behandeln des quartären Ammoniums Salzes aus Schritt (a) mit Natriumhydrogensulfid in Wasser, was zu einem Ringschluss und der Bildung des Thienoindolringsystems führt, um eine Verbindung der folgenden Formel bereitzustellen



(c) Behandeln des R-Ether-Zwischenprodukts aus Schritt (b) mit einer Lewis-Säure, um die R-Ethergruppe zu spalten, um eine Phenol-Zwischenverbindung mit der Bezeichnung (-)-Thiaphysovenol mit der folgenden Formel zu erhalten



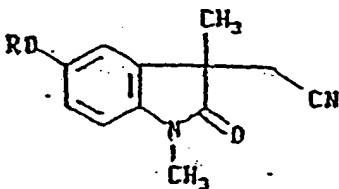
und (d) Reagieren des (-)-Thiaphysovenols aus Schritt (c) mit einer Verbindung der Formel



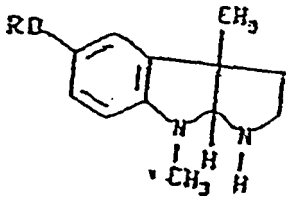
wobei  $R^3$  und  $R^4$  der Definition in Anspruch 1 entsprechen und X eine Austrittsgruppe ist, um eine Thiaphysovenol-Carbamat-Verbindung nach Anspruch 1 mit der absoluten (3aS-cis)-Konfiguration zu erhalten.

4. Totalsyntheseverfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, indem zuerst ein racemisches Carbamatderivat hergestellt wird und anschließend die Verbindungen nach Anspruch 1 von dem Racemat getrennt werden, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

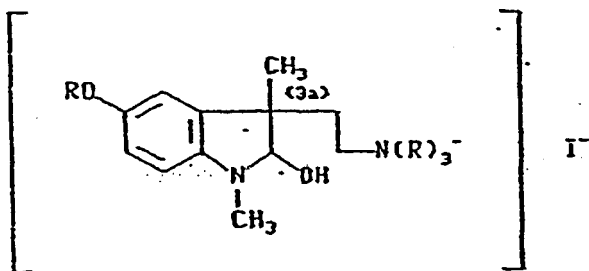
(a) Reagieren einer ethersubstituierten bicyclischen Nitrilverbindung der Formel



wobei R eine entfernbare Phenolschutzgruppe ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl und Benzyl, mit Lithiumaluminiumhydrid oder DIBAH in einem inerten Lösungsmittel, um eine racemische N(1)-Noreseroline-Etherverbindung mit der folgenden Formel herzustellen

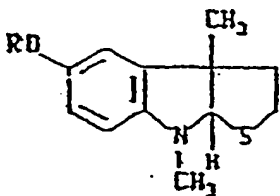


(b) Unterziehen des in Schritt (a) hergestellten racemischen N(1)-Noreseroline-R-Ethers einem Hofmann-Abbau unter Verwendung eines Alkylhalogenids, eines Dialkylhalogenids, eines Benzylhalogenids oder eines Dialkylsulfats, wodurch durch eine Eliminierungsreaktion ein bicyclisches Carbinolamin erhalten wird, das mit einem Mitglied der Gruppe bestehend aus einem Alkylhalogenid, einem Dialkylhalogenid, einem Benzylhalogenid oder einem Dialkylsulfat reagiert wird, um das racemische Quartärsalz mit der folgenden Formel zu erhalten

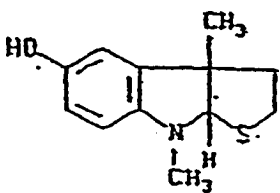


wobei R Alkyl oder Benzyl ist,

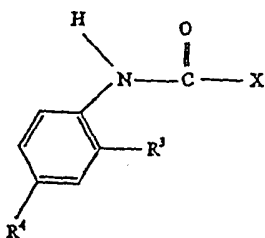
(c) Behandeln des quartären Ammoniumsalses aus Schritt (b) mit Natriumhydrogensulfid in Wasser, was zu einem Ringschluss und der Bildung des Thienoindolringsystems führt, um eine racemische Verbindung der folgenden Formel bereitzustellen



(d)(i) Behandeln des R-Ether-Zwischenprodukts aus Schritt (c), um die R-Ethergruppe zu entfernen und ein Phenol-Zwischenprodukt der folgenden Formel zu erhalten

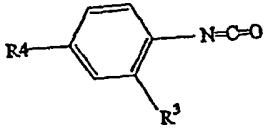


und (ii) Reagieren der Phenol-Zwischenverbindung aus Schritt (d : i) mit einer Verbindung der folgenden Formel

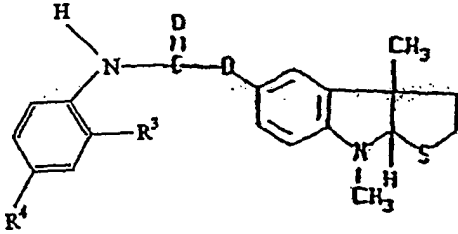


wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> der Definition im Anspruch 1 entsprechen und X eine Austrittsgruppe ist; oder (iii) Reagieren

des Phenols aus Schritt (d : i) mit einer substituierten Isocyanatverbindung der Formel



wobei  $R^3$  und  $R^4$  der Definition in Anspruch 1 entsprechen, in Anwesenheit eines alkalischen Metallkatalysators in einem nerten Lösungsmittel; um eine racemische Thiaphysovenol-Carbamat-Verbindung der Formel



zu erhalten, wobei  $R^3$  und  $R^4$  der Definition im Anspruch 1 entsprechen, und (e) Trennen des racemischen Gemischs, um eine Thiaphysovenol-Carbamat-Verbindung nach Anspruch 1 mit der absoluten (3aS-cis)-Konfiguration zu erhalten.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 oder hergestellt mit einem Verfahren nach Anspruch 3 oder Anspruch 4 und einen Träger.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 zur transdermalen Verabreichung.

7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von cholinergischen Erkrankungen beim Säugetier.

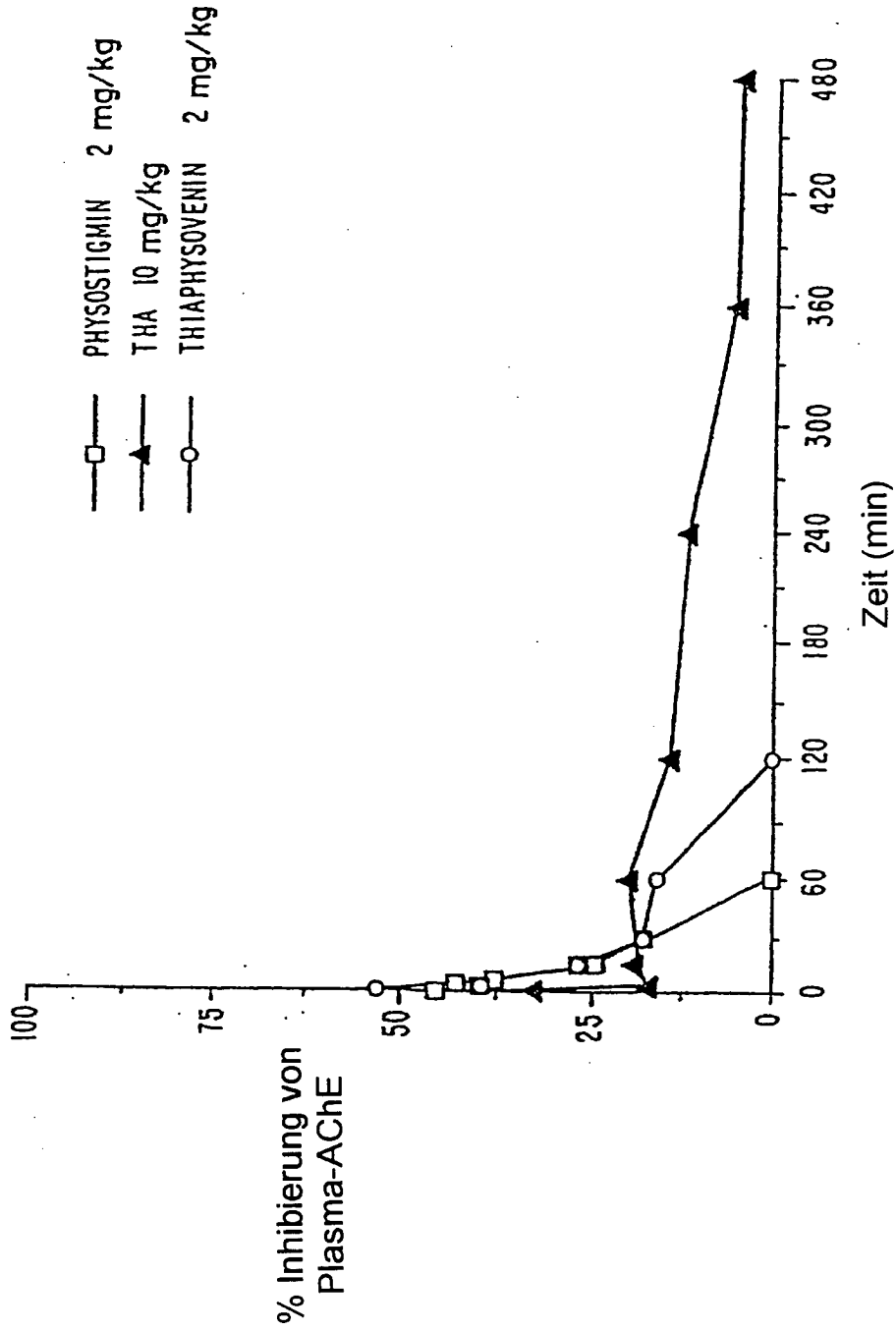
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die cholinergische Erkrankung Glaukom, Myasthenia gravis oder die Alzheimersche Krankheit ist.

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibition von Acetylcholinesteraseaktivität bei einem Säugetier.

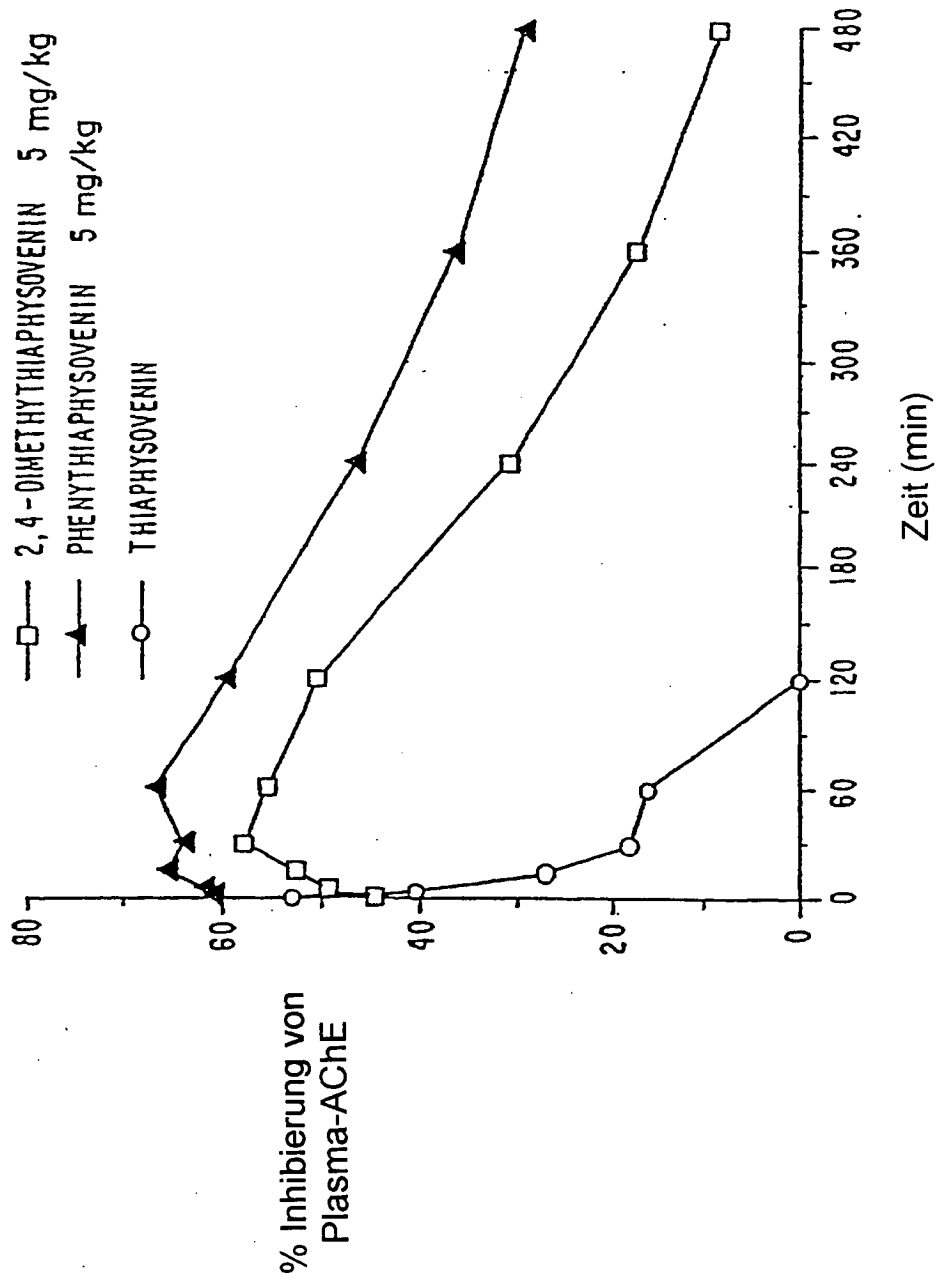
10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Organophosphatvergiftung bei einem Säugetier.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1



Figur 2