



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



- (21) Patentansøgning nr.: 2629/82
(22) Indleveringsdag: 11 jun 1982
(41) Alm. tilgængelig: 13 dec 1982
(44) Fremlagt: 05 apr 1988
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 12 jun 1981 HU 1753/81

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 461/00
C 07 D 471/14

- (71) Ansøger: *RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.; 21, Gyoemroi ut; 1103 Budapest, HU
(72) Opfinder: Csaba *Szentay; HU, Lajos *Szabo; HU, Gyoergy *Kalaus; HU, Janos *Kreidl; HU, Laszlo *Czibula; HU, Gyoergy *Visky; HU, Andras *Nemes; HU, Maria *Farkas; HU

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

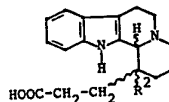
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af racemiske cis- og/eller trans-apovincaminsyreestere samt cis- og trans-hydroxyiminooktahydroindolo (2,3-a)quinoliziner og syreadditionssalte deraf til brug ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g. skrift nr. 2813015
FI ans. nr. 801969, 67546 B

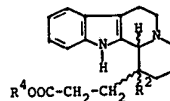
(57) Sammendrag:

hvorpå man eventuelt hydrolyserer under alkaliske betingelser til dannelse af en forbindelse med formlen III



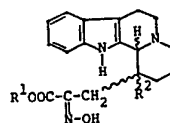
III

hvilken forbindelse forestres til en forbindelse med formlen VI



VI

hvorefter man behandler med t-butylnitrit i et aromatisk kulbrinteopløsningsmiddel og derpå med alkalimetalt-alkoholat og eventuelt med et aprotisk dipolært opløsningsmiddel og om ønsket med en alkanol med formlen R⁵-OH, hvor R⁵ er alkyl, hvorpå den vundne forbindelse med formlen II



II

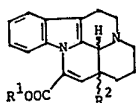
behandles med en koncentreret, ikke flygtig syre i et inaktivt organisk opløsningsmiddel.

Racemiske og/eller optisk aktive forbindelser med formlen I, der har velkendte farmakologiske egenskaber såsom vasodilaterende virkning, vindes i gode udbytter.

Racemiske og/eller optisk aktive forbindelser med formlen II er hidtil ukendte mellemprodukter.

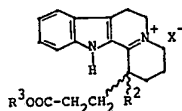
2629-82

Fremgangsmåde til fremstilling af apovincaminsyreestere.
Racemiske cis- og/eller trans-apovincaminsyreestere med formlen I



I

hvor R¹ og R² er alkyl og de tilsvarende optisk aktive derivater deraf fremstilles ved reduktion af en forbindelse med formlen V



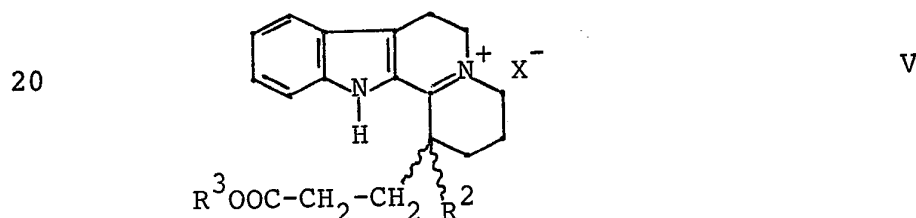
V

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af racemiske cis- og/eller trans-apovincaminsyreerere med den i krav 1's indledning viste almene formel I eller de tilsvarende, til dels hidtil ukendte, optisk aktive derivater med de også i krav 1's indledning viste formler Ia, Ib, Ic og Id, i hvilke R^1 og R^2 er ens eller forskellige alkylgrupper med fra 1-6 kulstofatomer.

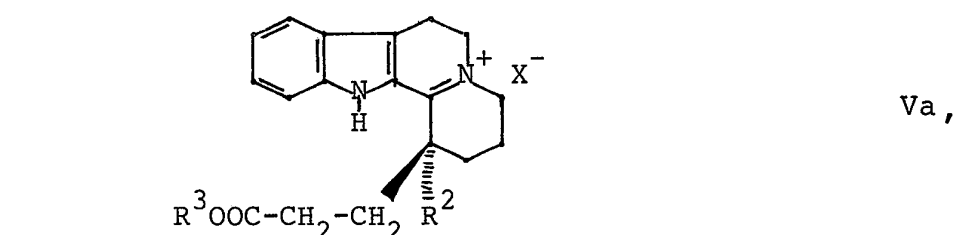
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

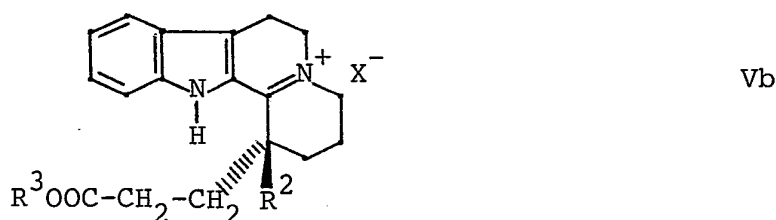
Opfindelsen angår tillige et mellemprodukt til brug som udgangsmateriale ved den angivne fremgangsmåde. Udgangsmaterialet er ifølge opfindelsen som angivet i krav 2's kendetegnende del, altså en racemisk cis- eller trans-forbindelse II eller et tilsvarende optisk aktivt derivat IIa, IIb, IIc eller IId, hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Forbindelserne II, IIa, IIb, IIc og IId kan fremstilles ved at racemiske hexahydroindolo[2,3-a]quinoliziniumderivater med den almene formel V



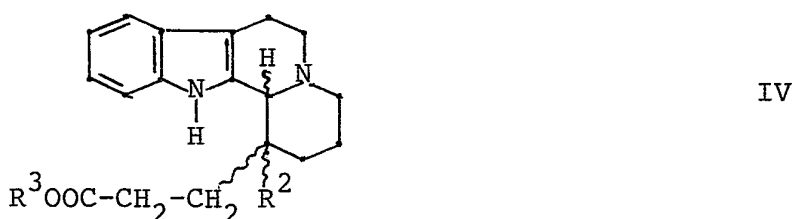
hvor R^2 og R^3 er ens eller forskellige alkylgrupper med 1-6 kulstofatomer og X er en syrerest eller et alkanolat med 1-6 kulstofatomer, om ønsket opspaltes med optisk aktiv dibenzoylvinsyre, og de vundne optisk aktive hexahydroindolo[2,3-a]quinoliziniumderivater med den almene formel Va eller Vb:



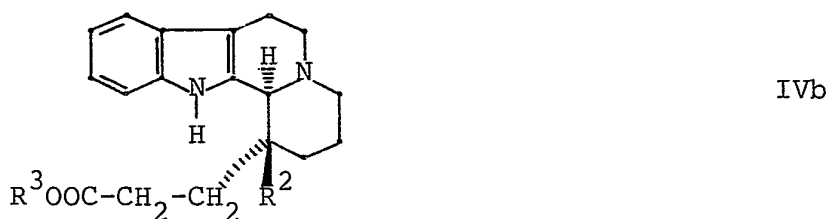
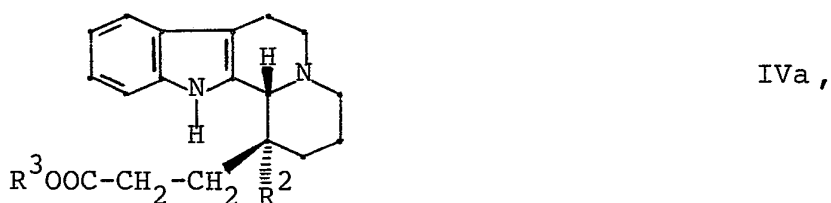


eller de racemiske forbindelser med formel V, hvor R^2 , R^3 og X har de ovenfor angivne betydninger, enten

- a) reduceres med et alkalimetallhydrid, hvorpå racemiske
 5 trans-oktahydroindolo[2,3-a]quinoliziner med formelen

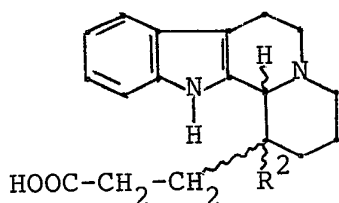


- hvor R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, om ønsket
 opspaltes med D-vinsyre og de tilsvarende optisk aktive baser
 frigøres fra de vundne optisk aktive tartrater, og de optisk
 10 aktive oktahydroindolo[2,3-a]quinolizinderivater med formlerne
 IVa eller IVb:



- eller de racemiske trans-oktahydroindolo[2,3-a]quinoliziner
 15 med formel IV, hvor R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, om ønsket underkastes alkalisk hydrolyse, og de racemiske

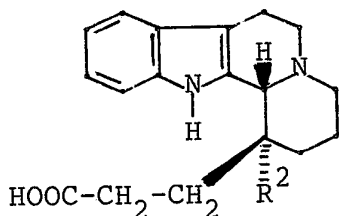
trans-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizinkarboxylsyre med for-
mel III



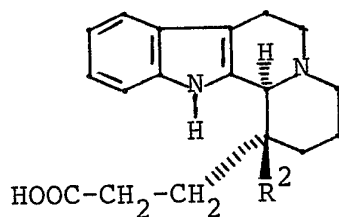
III

eller de tilsvarende optisk aktive derivater med formlerne

5 IIIa eller IIIb:

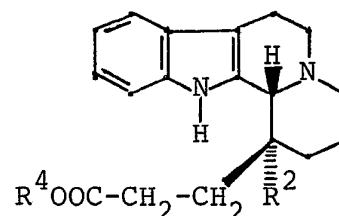


IIIa,

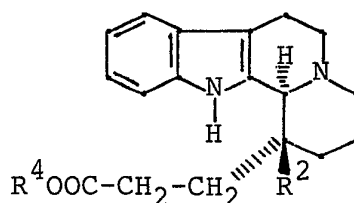


IIIb

10 hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, forestres, om ønsket efter opspaltning af de racemiske trans-forbindelser med formelen III, hvorefter de vundne optisk aktive oktahydroindolo[2,3-a]quinolizinderivater med formlerne VIa eller VIb:

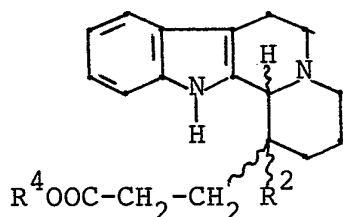


VIa,



VIb

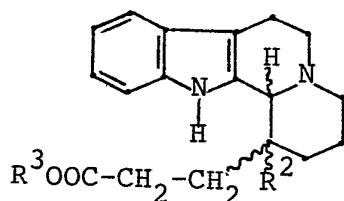
eller de tilsvarende racemiske trans-forbindelser med formelen



VI

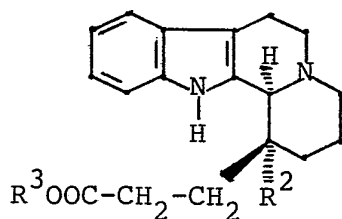
hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning og R^4 er en alkyl-
 gruppe med 1-6 kulstofatomer, hvilken gruppe kan være identisk
 med eller forskellig fra gruppen R^3 , behandles med t-butyl-
 5 trit i et aromatisk kulbrinteopløsningsmiddel, derefter med et
 alkalimetall-t-alkoholat og eventuelt med et aprotisk dipolært
 opløsningsmiddel og om ønsket med en alkanol med formelen R^5-OH ,
 hvor R^5 er en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, idet R^5 kan
 10 være identisk med eller forskellig fra gruppen R^4 ; eller

b) underkastes katalytisk hydrogenering, hvorpå de racemiske
 cis-oktahydroindolo[2,3-a]quinoliziner med formelen IV

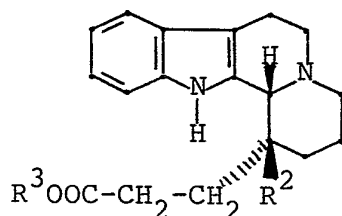


IV

hvor R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, om ønsket op-
 15 spaltes med D-vinsyre og de tilsvarende optisk aktive baser fri-
 gøres fra de vundne optisk aktive tartrater, og de optisk ak-
 tive oktahydroindolo[2,3-a]quinolizinderivater med formlerne
 IVc eller IVd:

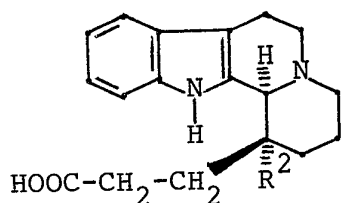


IVc,

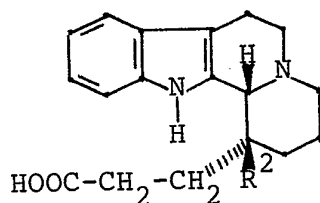


IVd

eller de racemiske cis-oktahydroindolo[2,3-a]quinoliziner med formel IV, hvor R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, om ønsket underkastes alkalisk hydrolyse, og de racemiske cis-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizinkarboxylsyrer med den foran viste almene formel III eller de tilsvarende optisk aktive derivater med formlerne IIIc eller IIIId:

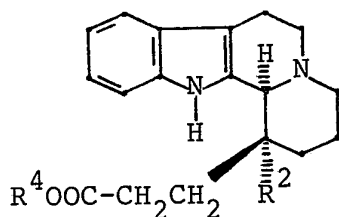


IIIc,

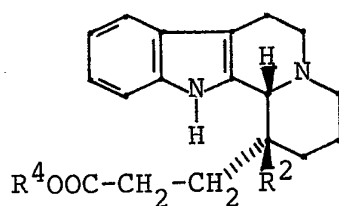


IIId

hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, forestres, om ønsket efter opspaltning af de racemiske cis-forbindelser med formel III, og de vundne optisk aktive oktahydroindolo[2,3-a]quinolizinderivater med formlerne VIc eller VIId:

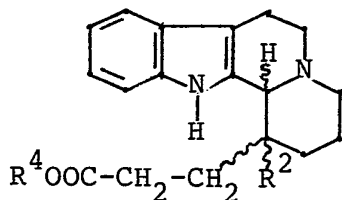


VIc,



VIId

eller de tilsvarende racemiske cis-forbindelser med formlen



VI

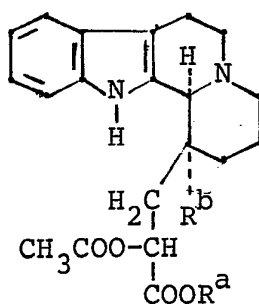
hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning og R^4 er en alkyl-
 gruppe med 1-6 kulstofatomer, som kan være identisk med el-
 5 ler forskellig fra gruppen R^3 , behandles med t-butylnitrit
 i et aromatisk kulbrinteopløsningsmiddel, derefter med et
 alkalimetalt-alkoholat og om ønsket med et aprotisk dipolært
 opløsningsmiddel og om ønsket med en alkanol med formlen
 R^5-OH , hvor R^5 er en alkylgruppe med fra 1-6 kulstofatomer,
 10 hvilken gruppe kan være identisk med eller forskellig fra
 gruppen R^4 .

Det er velkendt at racemiske cis-apovincaminsyreestere
 med formel I og de optisk aktive cis-forbindelser med formel Ic
 har værdifulde farmaceutiske egenskaber, og specielt (+)-cis-
 15 apovincaminsyreætylester har fremragende vasodilatorisk virk-
 ning.

Ifølge ungarnsk patentskrift nr. 163.143 fremstilledes
 racemiske cis-forbindelser med formel I og optisk aktive cis-
 forbindelser med formel Ic ved hydrolyse af farmaceutisk ak-
 20 tiv vincamin og omdannelse af den vundne vincaminsyre til en
 ønsket ester, hvorfra den tilsvarende apovincaminsyreester
 vandtes ved fraspaltning af vand; eller ved omdannelse af
 vincamin først til apovincamin ved fraspaltning af vand hvor-
 efter der blev foretaget hydrolyse og den vundne apovincamin-
 25 syre omdannedes til en ønsket ester. Denne fremgangsmåde er
 ufordelagtig på den måde at der først skal fremstilles vin-
 camin ved en syntese der omfatter mange trin hvorefter de til-
 svarende apovincaminsyreestere kan fremstilles ud fra vin-
 camin med et udbytte på kun højst 60%. Ved den foreliggende
 30 fremgangsmåde sparer man helt fremstilling af vincamin.

Racemiske trans-forbindelser med formel I er beskrevet
 i den europæiske patentansøgning nr. 13315.

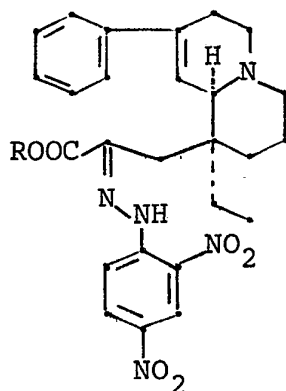
Fra tysk patentskrift nr. 2813015 kendes der en mange-
 trinsfremgangsmåde til fremstilling af apovincaminsyreestere,
 ved hvilken man går ud fra et tryptaminsalt: syntesen er kom-
 pliceret og de enkelte trin giver ikke særlig høje udbytter,
 5 så fremgangsmåden ikke egner sig til industriel udnyttelse.
 Det mellemprodukt i denne kendte syntese, der kemisk er nærmest
 beslægtet med udgangsforbindelsen II for fremgangsmåden ifølge
 opfindelsen, er et 1-alkyl-1-(2-acetoxy-2-alkoxykarbonylætyl)-
 1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin med den
 10 almene formel A



A

der derpå over et tilsvarende hydroxyderivat og en vincaminsyre-
 ester eller epivincaminsyreester fører til den ønskede apovinca-
 minsyreester. Under ét giver disse tre trin et udbytte af stør-
 15 relsesordenen 45%, mens ettrinsfremgangsmåden ifølge opfindelsen
 hyppigst giver udbytte omkring 90% som det fremgår af omstæn-
 de eksempler.

Fra finsk fremlæggelsesskrift nr. 67546 kendes der en frem-
 gangsmåde til fremstilling af vincaminsyre eller desoxyvincamin-
 20 syre, ikke apovincaminsyreestere som ved den foreliggende frem-
 gangsmåde. Nøgle-mellemproduktet i denne kendte fremgangsmåde,
 en forbindelse med den almene formel B



B

er langt mere kompliceret end udgangsforbindelsen II for den foreliggende fremgangsmåde; fællestrækket er navnlig at de begge indeholder en C=N binding i sidekæden. Ved den kendte fremgangsmåde kan der således i nogle trin ud fra en temmelig

5 kompliceret octahydroindoloquinoliziner-fenylhydrazon dannes et vincaminsyrederivat, der derpå skal omdannes til en apovincaminsyreester hvis man ønsker at nå frem til en forbindelse med den almene formel I.

De ifølge opfindelsen fremstillede optisk aktive trans-

10 forbindelser med formlerne Ia og Ib er hidtil ukendte og udviser værdifulde antiinflammatoriske, antikonvulsiviske, CNS-, antikolinerge, antiparkinsonisme- og anti-atherosclerotiske egenskaber. Mellemprodukterne med formlerne II, IIa, IIb, IIc og IIId er også hidtil ukendte.

15 C_{1-6} alkylgrupperne R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan være ligekædede eller forgrenede og har som angivet 1-6 kulstofatomer; de er fx metyl, ætyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl eller isohexyl.

X som en syrerest kan repræsentere en rest af en hvilken

20 som helst organisk eller uorganisk syre og er fortrinsvis et perhalogenat, fx perklorat, og X som et alkanolat står for et alkanolat svarende til en hvilken som helst af de alkylgrupper der refereres til i forbindelse med R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , fortrinsvis metanolatet.

25 Opspaltning af de racemiske cis-forbindelser og racemiske trans-forbindelser med formlerne IV og V kan gennemføres i et hvilket som helst organisk opløsningsmiddel eller i en hvilken som helst opløsningsmiddelblanding som er inaktiv under reaktionsbetingelserne. Passende opløsningsmidler indbefatter

30 fx alifatiske eller aromatiske kulbrinter som eventuelt er substitueret med et eller flere halogenatomer, såsom diklor-metan, eller alkanoler med fra 1-6 kulstofatomer, såsom metanol, ætanol eller blandinger deraf.

Til katalytisk hydrogenering af forbindelserne med

35 formlerne V, Va og Vb anvendes der som en katalysator fortrinsvis palladium-på-trækul, men reaktionen kan lige så vel gennemføres med succes i nærværelse af en hvilken som helst konventionel hydrogeneringsmetalkatalysator, eventuelt udfæl-

det på en bærer. Katalytisk hydrogenering gennemføres i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding som er inaktiv over for reaktionsbetingelserne. Passende opløsningsmidler indbefatter aprotiske dipolære opløsningsmidler, såsom dimetylformamid, eller protiske opløsningsmidler, såsom alkanoler med fra 1-6 kulstofatomer, såsom metanol, ætanol osv. eller blandinger deraf.

5 Reduktion forbindelserne med formlerne V, Va og Vb gennemføres fortrinsvis i nærværelse af natriumborhydrid, men der kan fx også anvendes litiumaluminiumhydrid. Reduktionen gennemføres i en alkanol med 1-6 kulstofatomer, fx metanol eller ætanol.

10 Den alkaliske hydrolyse af forbindelserne med formlerne IV, IVa, IVb, IVc og IVd gennemføres i en blanding af en uorganisk base, fx alkalimetallhydrid såsom natriumhydrid, en alkanol med fra 1-6 kulstofatomer og vand.

20 Syrerne med formlerne III, IIIa, IIIb, IIIc og IIId vundet ved den alkaliske hydrolyse kan omdannes til et tilsvarende salt med en passende base, eller til andre funktionelle derivater, fx syrehalogenider, syreamider, nitriler, syreanhydrid eller syreazider.

Forestring af forbindelserne med formlerne III, IIIa, IIIb, IIIc og IIId kan gennemføres på en hvilken som helst kendt måde.

25 Når man omdanner forbindelserne med formlerne VI, VIa, VIb, VIc og VId til de respektive forbindelser med formlerne II, IIa, IIb, IIc og IId kan der som et aromatisk kulbrinteopløsningsmiddel fx anvendes benzen, toluen eller xylen. Velegnede alkalimetalt-alkoholater indbefatter kalium- eller 30 natrium-alkoholater med 4-8 kulstofatomer, fx kalium-t-butylat, natrium-t-butylat, kalium-t-amylat eller natrium-t-amylat. Om ønsket kan der også sættes et aprotisk dipolært opløsningsmiddel, fx dimetylformamid eller dimetylacetamid, til reaktionsblandingen såvel som en alkanol med formlen 35 R^5-OH .

Forbindelserne II, IIa, IIb, IIc og IId behandles ifølge opfindelsen med en koncentreret, ikke-flygtig syre, fx en koncentreret mineralsyre, fx koncentreret svovlsyre eller en organisk alifatisk eller aromatisk sulfonsyre, såsom metan-

sulfonsyre, ætansulfonsyre, dodecylsulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, α -naftylsulfonsyre eller β -naftylsulfonsyre. Syrebehandlingen kan gennemføres i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, fx en alkanol med fra 1-6 kulstofatomer, såsom metanol eller ætanol, eller i et aprotisk organisk opløsningsmiddel, fx en aromatisk kulbrinte som eventuelt er substitueret med et eller flere halogenatomer, såsom benzen, toluen, xylen eller klorbenzen, eller i cykliske ætere, såsom dioxan.

10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af eksemplerne 1-6, mens der foran dem er givet eksempler I-XVIII på fremstilling af diverse mellemprodukter.

15 Eksempel I

Opspaltning af 1-(metoxykarbonylætyl)-1-ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinoliziniummetanolat

100,0 g (0,2699 mol) 1-(2'-metoxykarbonylætyl)-1-ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinoliziniummetanolat opløses i 200,0 ml diklormetan ved stuetemperatur, hvorpå der tilsættes en opløsning af 100,0 g dibenzoyl-1-vinsyre-monohydrat (0,2673 mol) i 400,0 ml diklormetan under omrøring. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time hvorefter det udfældede stof filtreres fra, vaskes med diklormetan og tørres. Der vindes 91,84 g (0,1322 mol) 1 β -(2'-metoxykarbonylætyl)- α -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinium-dibenzoyltartrat. Udbytte: 98,0% (beregnet for α -ætyl-formen). $[\alpha]_D^{20} = -68,6^\circ$ (c = 1, i DMF). Baseindhold: 48,49% (teoretisk: 48,73%). Smp.: 139,5-140°C.

30 Fra det vundne salt frigøres den tilsvarende base som derpå omdannes til henholdsvis det tilsvarende metanolat eller det tilsvarende perklorat.

1 β -(2'-Methoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinoliziniummetanolat: smp. 151-152°C, $[\alpha]_D^{20} = -27,6^\circ$ (c = 1, DMF).

1 β -(2'-Metoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinium-HClO₄: smp. 178-180°C, $[\alpha]_D^{20} = -23,5^\circ$ (c = 1, DMF).

5 Fra den ved opspaltningen vundne modervæske kan de tilsvarrede salte af β -ætyl-antipoden fremstilles efter frigørelse af basen.

Eksempel II

Opspaltning af 1-(metoxykarbonylætyl)-1-ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinoliziniummetanolat

10 100,0 g (0,2699 mol) 1-(2'-metoxykarbonylætyl)-1-ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinoliziniummetanolat opløses i 200,0 ml diklormetan ved stuetemperatur hvorpå der tilsættes en opløsning af 100,0 g (0,2673 mol) dibenzoyl-d-vinsyre i 400,0 ml diklormetan. Efter omrøring ved stue-
15 temperatur i 1 time filtreres reaktionsblandingen, vaskes med diklormetan og tørres.

Der vindes 91,7 g (0,1320 mol) 1-1 α -(metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinium-dibenzoyltartrat. Udbytte: 97,8% (beregnet for 1 β -ætyl-
20 antipoden). $[\alpha]_D^{20} = +68,8^\circ$ (c = 1, DMF). Baseindhold: 48,5% (teoretisk: 48,73%). Smp. 139-140°C.

Fra den vundne rå forbindelse kan det tilsvarende metanolatsalt og perkloratsalt fremstilles efter frigørelse af den tilsvarende base.

25 1 α -(Metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinoliziniummetanolat med smp. 150-152°C, $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ$ (c = 1, DMF).

1 α -(Metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinoliziniumperklorat: smp. 178,5-180°C,
30 $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ (c = 1, DMF).

Fra den ved opspaltningen fremkomne modervæske kan man også fremstille de tilsvarende salte af α -ætyl-antipoden efter frigørelse af basen.

Eksempel III

(-)-1 β -(2'-Metoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -
oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin

- 34,7 g (0,05 mol) (-)-1 β -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizin-5-ium-
5 (-)-dibenzoyltartrat i 70 ml dimetylformamid i nærværelse af 0,25 g af en 10% palladium-på-trækul-katalysator hydrogeneres i 2 1/2 time ved 40°C under atmosfærisk tryk. Katalysatoren filtreres fra og vaskes derpå med tilsammen 10 ml dimetylformamid i to portioner. Til filtratet hældes der 200
10 ml af en 5% vandig metanolopløsning under kraftig omrøring. Den i overskriften angivne forbindelses (-)-dibenzoyltartrat udfældes. Produktet vaskes med tilsammen 10 ml kold metylalkohol delt i to portioner og tørres. Udbytte 26 g (75%). Smp. 150-152°C, $[\alpha]_D^{20} = -120,1^\circ$ (c = 2, DMF).

15 Eksempel IV

(+)-1 α -(2'-Metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -
oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin

- Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel III, men gående ud fra 34,7 g (0,05 mol) (+)-1 α -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 β -1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizin-5-ium-(+)-dibenzoyltartrat vindes den i overskriften angivne forbindelse i en vægtmængde på 25,5 g (73,5%),
20 smp. 150-151°C, $[\alpha]_D^{20} = +119,8^\circ$ (c = 2, DMF).

25 Eksempel V

(+)-1 β -(2'-Metoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -
oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin

- 4,39 g (0,01 mol) (-)-1 β -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizin-5-ium-
30 perklorat suspenderes i 100 ml metylalkohol ved 60°C og ved samme temperatur tilsættes i løbet af 1 time 1,2 g natriumborhydrid i flere portioner hvorefter blandingen omrøres i yderligere 1 time. Der afdestilleres 70 ml metylalkohol fra reaktionsblandingen, remanensen omrøres ved 0°C, vaskes ved

overdækning med kold metylalkohol og vaskes til neutralitet med destilleret vand. Der vindes 1,7 g (50%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 108-109°C, $[\alpha]_D^{20} = +69,7^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

5 Eksempel VI

(-)-1 α -(2'-Metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin

Ved at følge den fremgangsmåde som er beskrevet i eksempel V, men ved at gå ud fra 4,39 g (0,01 mol) (+)-1 α -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizin-5-ium-perklorat vindes der 1,73 g (51%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 108-109°C, $[\alpha]_D^{20} = -68,9^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Eksempel VII

15 Opspaltning af racemisk trans-1-(2'-metoxykarbonylætyl)-1-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin

34 g (0,1 mol) af den i overskriften angivne forbindelse suspenderes i 400 ml metylalkohol ved 55°C og en opløsning af 15 g (0,1 mol) D-vinsyre i 40 ml metylalkohol ved 20 55°C tilsættes ved den samme temperatur. Den homogene opløsning afkøles til 15°C. Det udfældede (+)-1 β -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-5-ium-D-tartrat filtreres og vaskes med ialt 50 ml kold metanol i to portioner. Der vindes 24,1 g (98,3%) 25 af den ovennævnte forbindelse med smp. 213-215°C, $[\alpha]_D^{20} = +44,8^\circ$ (c = 1, DMF).

Den tilsvarende base frigøres på følgende måde:

Produktet opløses i 200 ml vand, pH indstilles til 9 med vandig ammoniak og blandingen ekstraheres med ialt 30 120 ml diklormetan delt i 3 portioner. Efter tørring inddampes opløsningen og den vundne olieagtige remanens koges med 30 ml metanol. Der vindes 15,5 g (91,5%) (+)-1 β -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin med smp. 108,5-109°C, $[\alpha]_D^{20} = +70,1^\circ$ 35 (c = 1, CHCl₃).

Fra den ved opspaltningen vundne metanoliske moder-
 væske isoleres den anden optisk aktive isomer. Den inddampes
 til 100 ml, fortyndes med 200 ml vand og efter indstilling
 af pH til 9 med vandig ammoniak ekstraheres der med ialt 120
 5 ml diklormetan delt i tre portioner. Blandingen tørres, ind-
 dampes og den olieagtige remanens koges med 30 ml metanol.
 Der vindes 15,1 g (89%) (-)-1 α -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 β -
 ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin
 med smp. 109°C. $[\alpha]_D^{20} = -69,4^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

10 Eksempel VIII

(+)-1 β -(2'-Karbonyætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydro-
 indolo[2,3-a]quinolizin

6,8 g (0,02 mol) (+)-1 β -(2'-metoxykarbonylætyl)-1 α -
 ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin,
 15 80 ml metanol, 4 ml vand og 2 g natriumhydroxyd koges under
 tilbagesvaling i 1 time hvorefter 50 ml af blandingen destil-
 leres af under nedsat tryk, der tilsættes 80 ml vand og pH
 indstilles til 6,5 med 1M vandig citronsyre ved 60°C. Den
 i overskriften angivne forbindelse filtreres fra ved 20°C
 20 og vaskes derpå med ialt 50 ml destilleret vand i to portio-
 ner. Der vindes 6,34 g (99%) af den i overskriften angivne
 forbindelse med smp. 144°C under sønderdeling. $[\alpha]_D^{20} = +52,4^\circ$
 (c = 1, ætanol).

Eksempel IX

25 (-)-1 α -(2'-Karbonyætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahy-
 droindolo[2,3-a]quinolizin

Ved at følge den fremgangsmåde som er beskrevet i eksem-
 pel VIII, men ved at gå ud fra 6,8 g (0,02 mol) (-)-1 α -(2'-
 metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroin-
 30 dolo[2,3-a]quinolizin vindes den i overskriften angivne for-
 bindelse med smp. 144°C under sønderdeling. $[\alpha]_D^{20} = -48,6^\circ$
 (c = 1, ætanol).

Eksempel X

(-)-18-[(2'-Metoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1α-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og hydrokloridet deraf

- 5 Til 34 g (0,1 mol) (-)-18-(2'-metoxykarbonylætyl)-1α-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin sættes 20 ml aboslut toluen, 30 ml af en 55-60% s toluenopløsning af t-butylnitrit og derpå 17 g (0,15 mol) kalium-t-butylat. Blandingen omrøres ved 25-30°C i 20 minutter, der til-
- 10 sættes langsomt 150 ml absolut metanol og blandingen omrøres ved 40°C i 3 timer. Derpå afkøles reaktionsblandingen til 20°C, den syrnes til pH = 1 med koncentreret saltsyre, der tilsættes 50 ml vand og blandingen omrøres ved +5°C i 2 timer. Bundfaldet filtreres fra, KCl udvaskes med vand og bundfaldet
- 15 tørres. Der vindes 32,5 g (80%) af hydrokloridet af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 265-272°C med sønderdeling. $[\alpha]_D^{20} = -57^{\circ}$ (c = 1, DMF).

- Ud fra det vundne hydroklorid fremstilles den frie base ved at suspendere saltet i 80 ml metanol og tilsætte
- 20 en blanding af 25 ml 25% vandig ammoniumhydroxydopløsning og 40 ml vand dråbevis under omrøring. Efter 1 times omrøring afkøles der til 10°C, der filtreres, vaskes med vand og tørres. Der vindes 24-25 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 208-210°C. $[\alpha]_D^{20} = -62^{\circ}$ (c = 1, DMF).

25 Eksempel XI

(-)-18-[(2'-Metoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1α-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin

- a) Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel X men ved at udskifte K-t-butylatet med 15 g Na-t-butylat vindes 24 g (60%) af den i overskriften angivne forbindelse.
- 30 b) Ved at følge proceduren under punkt a) men ved også at tilsætte 7 ml dimetylformamid til reaktionsblandingen vindes der 32,5 g (80%) af den i overskriften angivne forbindelse.

Eksempel XII

 (-)-1 β -[(2'-Ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 α -ætyl-
 1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og hydro-
 kloridet deraf

5 Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i ek-
 sempel X men ved at udskifte metanolen med 150 ml absolut
 ætanol vindes der 25 g af hydrogenkloridsaltet af den i over-
 skriften angivne forbindelse i et udbytte på 60%, smp. 257-
 260°C, $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (c = 1, DMF).

10 Den tilsvarende base frigøres i vandig ætanol med en
 25% ammoniumhydroxyopløsning i overensstemmelse med eksem-
 pel 10. Der vindes 21 g af den i overskriften angivne forbin-
 delse med smp. 172-173°C, $[\alpha]_D^{20} = -118^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Eksempel XIII

 (+)-1 α -[(2'-Ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 β -ætyl-
 1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og hydro-
 kloridet deraf

15 Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksem-
 pel X, men ved at gå ud fra 34 g (+)-1 α -(2'-metoxykarbonyl-
 20 ætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quino-
 lizin og ved som en alkohol at anvende 150 ml absolut ætanol
 vindes der 25,2 g (60%) af hydrokloridet af den i overskrif-
 ten angivne forbindelse med smp. 258-260°C, $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$
 (c = 1, DMF).

25 Den tilsvarende base frigøres i vandig ætanol med 25%
 ammoniumhydroxyopløsning i overensstemmelse med eksempel
 X. Der vindes 21,3 g af den i overskriften angivne forbin-
 delse med smp. 171-172°C, $[\alpha]_D^{20} = +118^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Eksempel XIV

 30 (-)-1 α -[(2'-Metoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 β -ætyl-
 1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og hy-
 drokloridet deraf

Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i ek-
 sempel X, men ved at gå ud fra 34 g (0,1 mol) (-)-1 α -(2'-

metoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydro-indolo[2,3-a]quinolizin vindes der 24,3 g (60%) af hydrokloridet af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 214-215°C, $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (c = 1, DMF).

- 5 Det vundne hydroklorid suspenderes i 50 ml vand og der tilsættes 100 ml kloroform hvorpå pH indstilles til 9 med 25% vandig ammoniumhydroxyopløsning. Kloroformfasen fraskilles, den vandige fase ekstraheres med 20 ml kloroform. Den kombinerede organiske fase tørres over natriumsulfat,
- 10 indampes under vakuum og remanensen omkrystalliseres fra 30 ml diklorætan. Der vindes 16 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ (c = 1, DMF).

Eksempel XV

- 15 (+)-1 β -[(2'-Methoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og hydrokloridet deraf

- Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel X, men ved at gå ud fra 34 g (0,1 mol) (+)-1 β -(2'-methoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydro-indolo[2,3-a]quinolizin vindes der 25 g (61,5%) af hydrokloridet af den i overskriften angivne forbindelse smeltende ved 214-215°C, $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c = 1, DMF).
- 20

- Ud fra hydrokloridet vindes den tilsvarende frie base på den måde der er beskrevet i eksempel XIV. Der vindes 19,2 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20} = +53,2^\circ$ (c = 1, DMF).
- 25

Eksempel XVI

- 30 (-)-1 α -[(2'-Ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-hydroklorid

Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel X men gående ud fra 35,4 g (0,1 mol) (-)-1 α -(2'-ætoxykarbonylætyl)-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og ved at anvende 150 ml absolut ætanol

som en alkohol vindes der 23 g (55%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 247-249°C, $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ (c = 1, DMF).

Eksempel XVII

- 5 (+)-1 β -[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-(1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-hydroklorid

10 Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel X, men gående ud fra 35,4 g (0,1 mol) (+)-1 β -(2'-ætoxykarbonylætyl)-1 α -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og ved at anvende 150 ml absolut ætanol som en alkohol vindes der 23,2 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 248-249°C, $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ (c = 1, DMF).

Eksempel XVIII

- 15 Racemisk trans-1-[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-hydroklorid

20 Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel X, men gående ud fra 35,4 g (0,1 mol) racemisk trans-1-(ætoxykarbonylætyl)-1-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin og ved at anvende 150 ml absolut ætanol som en alkohol vindes der 25,1 g (60%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 226-228°C (sønderdeling), $[\alpha]_D^{20} = \pm 0$ (c = 1, DMF).

- 25 Eksempel 1

(+)-Trans-apovincaminsyreætylester

30 4,75 g (0,025 mol) p-toluensulfonsyre-monohydrat koges under tilbagesvaling i en kolbe forsynet med en Marcusson's vand-svaler under atmosfærisk tryk, hvorpå toluenen bringes op til 70 ml og der tilsættes 4,2 g (0,01 mol) (-)-1 α -[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 β -ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-hydroklorid. Reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 1 1/2 time og der tilsæt-

- tes 30 ml vand ved stuetemperatur. Blandingen indstilles til pH 9 med en vandig ammoniakopløsning. Efter separation indampes toluenfasen under nedsat tryk, den olieagtige remanens koges med 5 ml ætanol og filtreres ved 0°C. Der vindes
- 5 3,14 g (90%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 120-122°C, $[\alpha]_D^{20} = +144,4^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Eksempel 2

(-)-Trans-apovincaminsyreætylester

- Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 1, men gående ud fra 4,2 g (0,01 mol) (+)-18-[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1α-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahydroindolo[2,3-a]-quinolizin-hydroklorid vindes der 3,18 g (91%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 121-122°C, $[\alpha]_D^{20} = -147,6^\circ$ (c = 1, CHCl₃).
- 10

15 Eksempel 3

Racemisk trans-apovincaminsyreætylester

- Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 1, men ved at gå ud fra 4,2 g (0,01 mol) racemisk trans-1-[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-hydroklorid (eksempel 21), vindes der 3,22 g (92%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 106-108°C, $[\alpha]_D^{20} = \pm 0$ (c = 1, CHCl₃).
- 20

Eksempel 4

25 Racemisk cis-apovincaminsyreætylester

- Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 1, men gående ud fra 4,2 g (0,01 mol) racemisk cis-1-[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1-ætyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-hydroklorid vindes der 3,22 g (92%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 122°C. $[\alpha]_D^{20} = \pm 0$ (c = 1, CHCl₃).
- 30

Eksempel 5

(+)-Cis-apovincaminsyreætylester

- Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 1, men gående ud fra 4,2 g (0,01 mol) (-)-1 α -[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 α -ætyl-
 5 1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-hydroklorid vindes der 3,14 g (90%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 148-151°C, $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

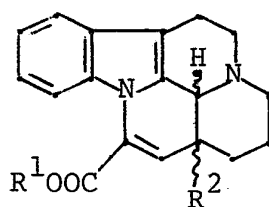
Eksempel 6

(-)-Cis-apovincaminsyreætylester

- Ved at følge den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 1, men gående ud fra 4,2 g (0,01 mol) (+)-1 α -[(2'-ætoxykarbonyl-2'-hydroxyimino)-ætyl]-1 β -ætyl-
 10 1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydroindolo[2,3-a]-quinolizin-hydroklorid vindes der 25,2 g (60%) af den i overskriften angivne
 15 forbindelse med smp. 148-151°C, $[\alpha]_D^{20} = -145,8^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af racemiske cis- og/eller trans-apovincaminsyreestere med formelen I

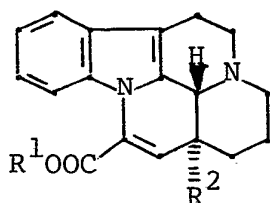


I

eller de tilsvarende optisk aktive derivater med formlerne

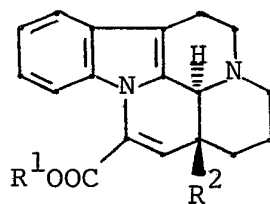
5

Ia



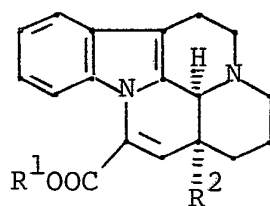
Ia,

Ib



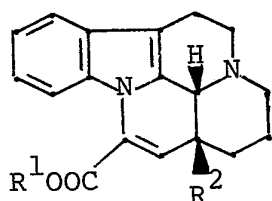
Ib,

Ic



Ic,

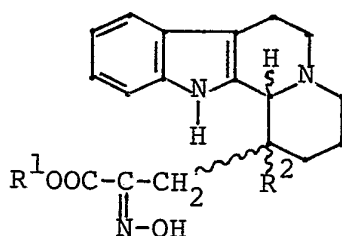
og Id



Id

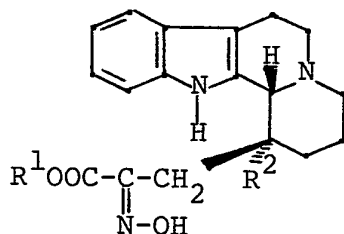
hvor R^1 og R^2 er ens eller forskellige alkylgrupper med
1-6 kulstofatomer, k e n d e t e g n e t ved at man be-
handler et racemisk cis- eller trans-hydroxyiminooktahy-
droindolo[2,3-a]quinolizinderivat med formlen II

5



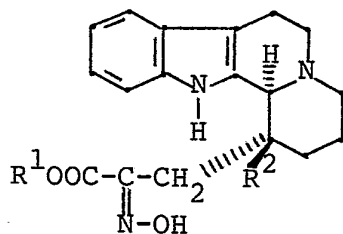
II

eller et tilsvarende optisk aktivt derivat med formlen
IIa



IIa,

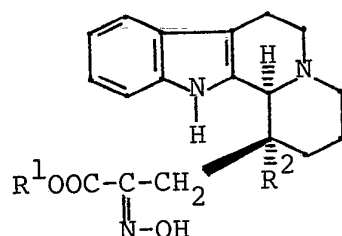
IIb



IIb,

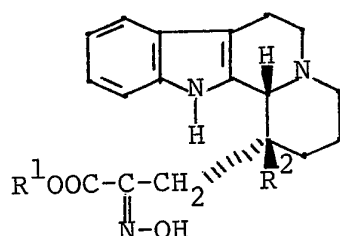
10

IIc



IIc

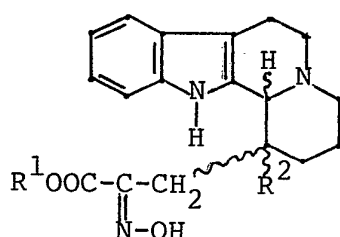
eller IID



IID

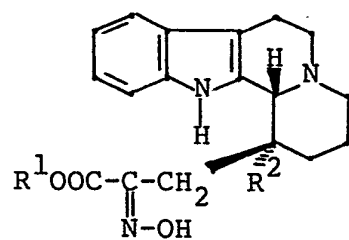
hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, om ønsket efter omdannelse til et syreadditionssalt deraf og/eller resolvering af den racemiske cis- eller trans-forbindelse med formel II, med en koncentreret, ikke-flygtig syre i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, hvorpå man om ønsket på i og for sig kendt måde trans-estrer en dannet racemisk cis- eller trans-forbindelse med formel I eller en dannet optisk aktiv trans-forbindelse med formel Ia og/eller Ib, eller en dannet optisk aktiv cis-forbindelse med formel Ic og/eller Id.

2. Mellemprodukt til brug som udgangsmateriale ved den i krav 1 angivne fremgangsmåde, k e n d e t e g n e t ved at det er et racemisk cis- eller trans-hydroxyiminooktahydroindolo[2,3-a]quinolizin med formel II



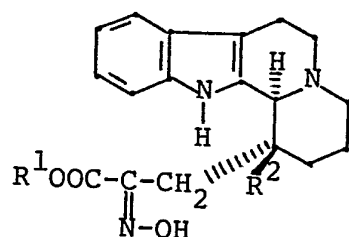
II

eller et tilsvarende optisk aktivt derivat med formlen IIa



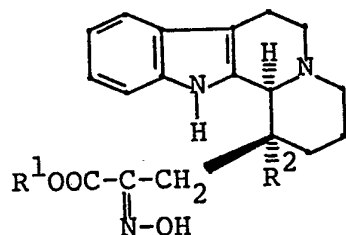
IIa

eller formlen IIb



IIb

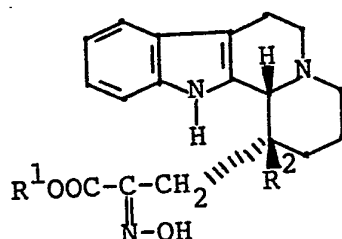
eller formlen IIc



IIc

5

eller formlen IIId



IIId

hvor R^1 og R^2 er ens eller forskellige alkylgrupper med 1-6 kulstofatomer, eller et farmaceutisk acceptabelt syre-additionssalt deraf.

10