



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 71142

- C (45) Patentti myönnetty
Patent nolllelat 24 11 1980
(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 461/00, 471/14
// (C 07 D 471/14, 209:00, 221:00)
- (21) Patentihakemus — Patentansökning 821963
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 02.06.82
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 02.06.82
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 13.12.82
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 14.08.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 12.06.81
Unkari-Ungern(HU) 1753/81
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T, 21, Gyömröi ut, 1103 Budapest,
Unkari-Ungern(HU)

(72) Csaba Szantay, Budapest, Lajos Szabo, Budapest,
György Kalas, Budapest, Janos Kreidl, Budapest,
Laszlo Czibula, Budapest, György Visky, Budapest,
András Nemes, Budapest, Maria Farkas née Kirlyak, Budapest,
Unkari-Ungern(HU)

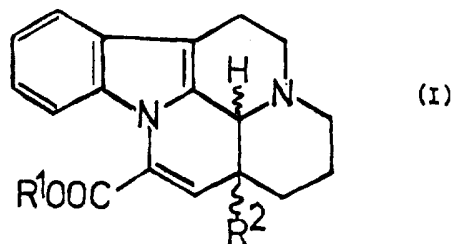
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä apovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av apovinkaminsyraestrar

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uutta menetelmää kaavan I mukais-
ten raseemisten ja optisesti aktiivisten cis- ja
trans-apovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi.

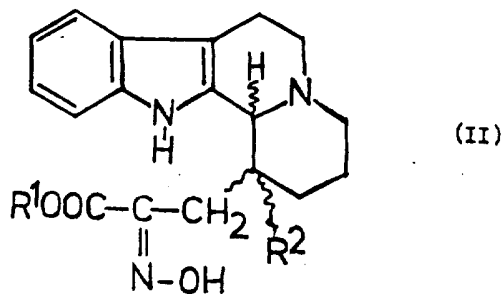
jossa kaavassa R¹ ja R² tarkoittavat C₁₋₆-alkyyliä.
Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan käsittelemällä raseemista tai optisesti aktiivista, cis- tai trans-hydroksi-imino-oktahydroindoli/2,3-a/kinolitsiinijohdannaisista, jonka kaava on I/



väkevällä, ei-haihtuvalla hapolla inertissä orgaanisessa liuottimessa. Keksintö koskee lisäksi menetelmää kaavan II mukaisten välituotteiden valmistamiseksi.

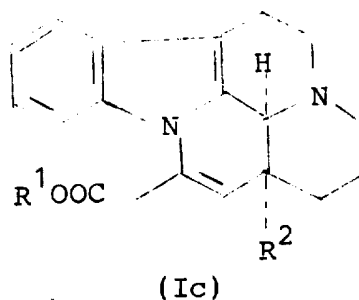
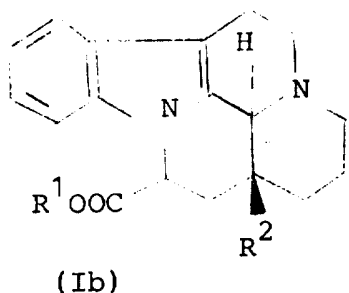
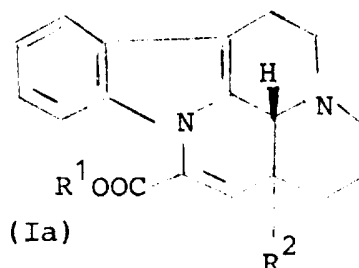
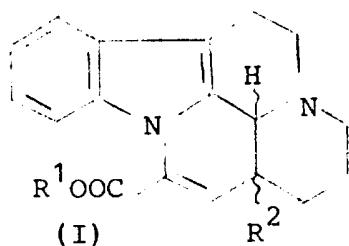
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett nytt förfarande för framställning av racemiska och optiskt aktiva cis- och trans-apovinkaminsyraestrar med formeln I, där R¹ och R² betecknar C₁₋₆-alkyl. Föreningarna med formeln I framställs genom att behandla ett racemiskt eller optiskt aktivt, cis- eller trans-hydroximino-oktahydroindol/2,3-a/kinolizinderivat med formeln II med en koncentrerad, icke-flyktig syra i ett inert organiskt lösningsmedel. Uppfinningen avser även ett förfarande för framställning av mellanprodukter med formeln II.

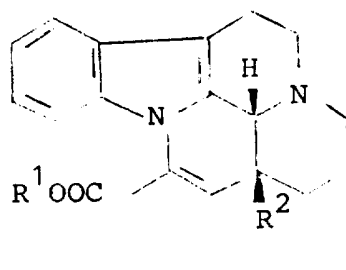


Menetelmä apovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi

Keksintö koskee uutta menetelmää raseemisten cis- ja trans-apovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi, joiden kaavat ovat



ja



joissa R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat C_{1-6} -alkyyliä, sekä tässä menetelmässä käytettäviä väli-
tuotteita.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmaseuttisia ominaisuuksia ja erityisesti (+)-cis-apovinkamiinihapon etyyliesterillä on erinomainen verisuonia laajentava vaikutus.

FI-patenttijulkaisusta 67 546 tunnetaan vinkamiinihappoestereiden valmistusmentelmä, jossa rakenteeltaan monimutkainen avainväliaine sisältää suuren tilan vaativan

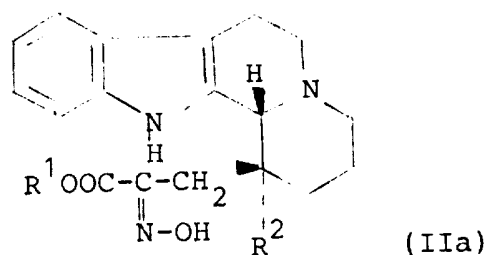
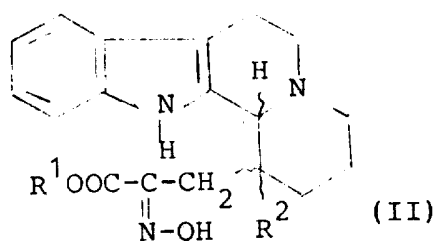
dinitrofenyylihydratsoniryhmän. Kyseistä välituotetta voidaan vain valmistaa hankalalla monivaihesynteesillä, joka mm. käsittää monimutkaisen pelkistysvaiheen käyttäen alkalisyanoboorihydridiä.

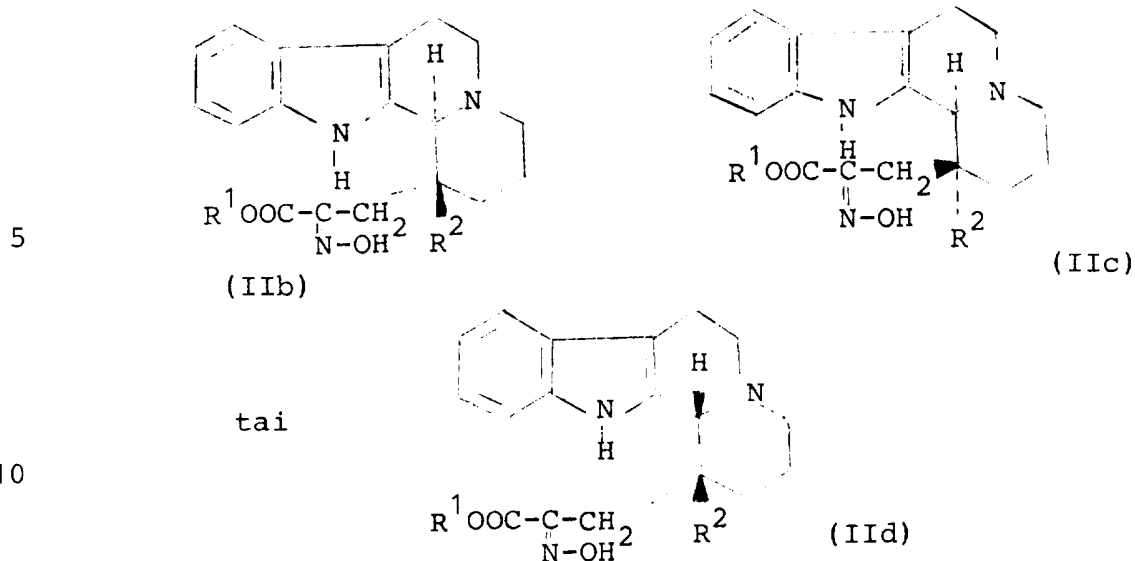
5 DE-hakemusjulkaisusta 2 813 015 tunnetaan apovinkamiinihappoestereiden viisivaiheinen kokonaissynteesi, jossa lähtöaineena käytetään triptamiinisulaa. Yksittäisten vaiheiden saannot ovat suhteellisen alhaiset eikä kyseinen menetelmä siten ole teollisesti käyttökelpoinen.

10 HU-patenttijulkaisussa 163 434 kuvataan menetelmää kaavan (I) mukaisten cis-yhdisteiden ja kaavan (Ic) mukaisten optisesti aktiivisten cis-yhdisteiden valmistamiseksi hydrolysoimalla farmaseuttisesti aktiivista vinkamiinia ja muuttamalla saatu vinkamiinihappo halutuksi esteriksi, josta
15 vastaava apovinkamiinihapon esteri saadaan lohkaisemalla pois vettä. Vaihtoehtoisesti vinkamiini muutetaan ensin apovinkamiiniksi lohkaisemalla pois vettä, minkä jälkeen apovinkamiini hydrolysoidaan ja saatu apovinkamiinihappo muutetaan halutuksi esteriksi. Tämä menetelmä on epäedullinen sikäli,
20 että ensinnäkin vinkamiini tulisi valmistaa monivaiheisella synteesillä, josta vastaavat apovinkamiinihapon esterit voidaan valmistaa korkeintaan ainoastaan 60 %:n saaliilla.

Nyt on havaittu, että apovinkamiinihappoestereitä voidaan valmistaa suurin saannoin yksinkertaisella, teollisesti
25 käyttökelpoisella menetelmällä.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että raseemista tai optisesti aktiivista, cis- tai trans-hydroksi-imino-oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiinijohdannais-
30 ta, jonka kaava on

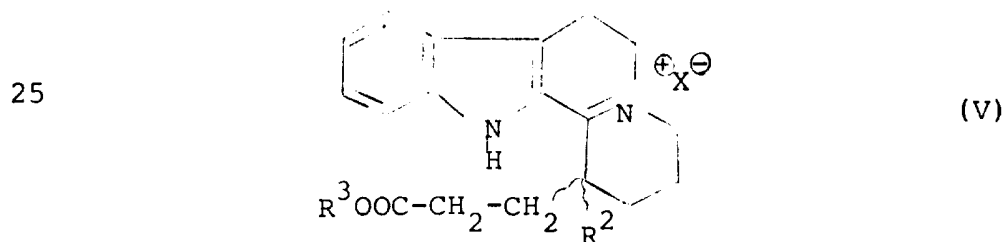




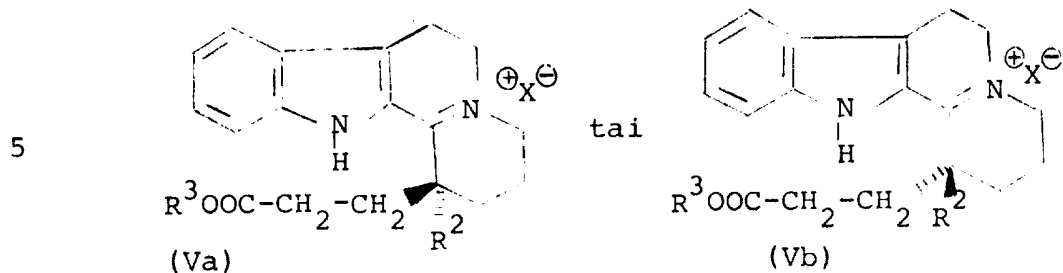
15 tai sen happoadditiosuolaa, jolloin R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään väkevällä haihtumattomalla hapolla inertissä orgaanisessa liuottimessa.

Keksintö koskee myös kaavojen II, IIa, IIb, IIc ja IIId mukaisia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa seuraavasti:

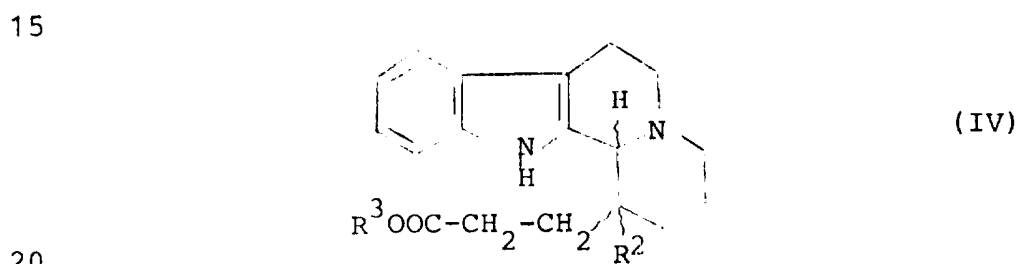
20 Raseeminen heksahydroindolo[2,3-a]kinolitsinium-johdannainen, jonka kaava on



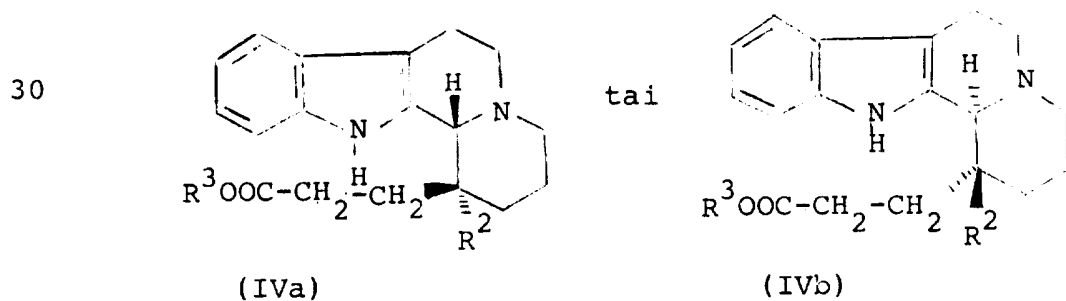
30 jossa R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat C_{1-6} -alkyyliä, ja X on happotähde tai C_{1-6} -alkanolaatti, tai optisesti aktiivisella dibentsoyyliviinihapolla, saatu optisesti aktiivinen heksahydroindolo[2,3-a]kinolitsinium-johdannainen, jonka kaava on



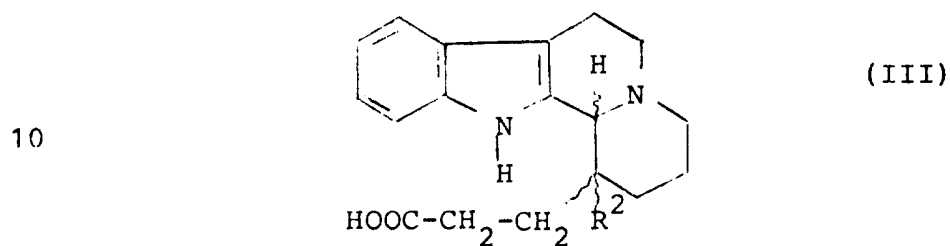
10 jossa R^2 , R^3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä,
 a) pelkistetään alkalimetallihydridillä, jolloin saatu raseeminen trans-oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini, jonka kaava on



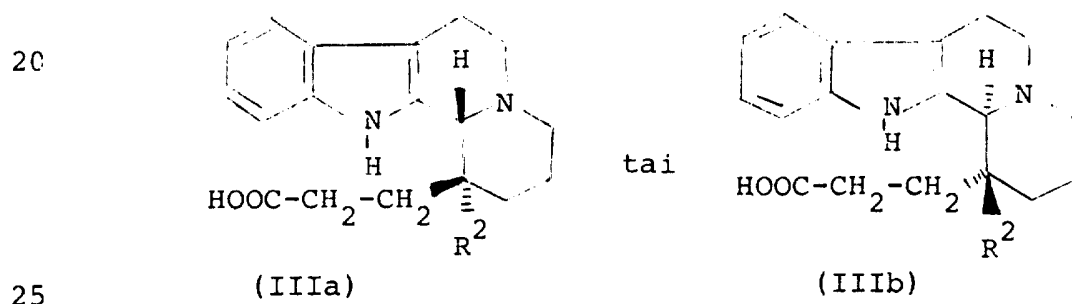
jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, haluttaessa hajotetaan D-viinihapolla ja saadusta optisesti aktiivisesta tartraatista vapautetaan vastaava optisesti aktiivinen emäs, jonka kaava on



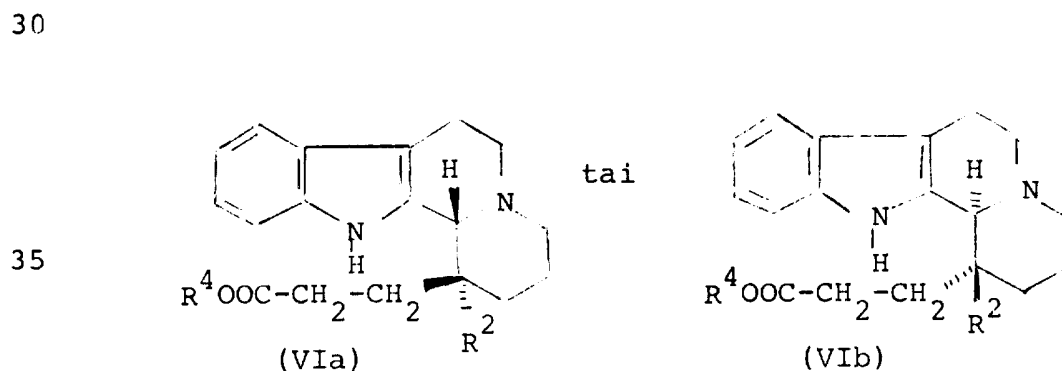
jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja kaavan IV, IVa tai IVb mukainen yhdiste saatetaan, haluttaessa, alkaliseen hydrolyysiin, minkä jälkeen saatu raseeminen trans-oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiinikarboksyylihappo, jonka
5 kaava on



15 jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, mahdollisen hajottamisen jälkeen, tai sen optisesti aktiivinen johdannainen, jonka kaava on

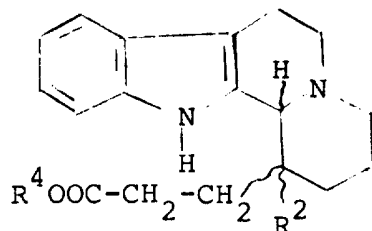


jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, esteröidään ja saatua optisesti aktiivista oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini-johdannaista, jonka kaava on



tai vastaavaa raseemista trans-yhdistettä, jonka kaava on

5



(VI)

10

jolloin R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^4 on C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla sama tai eri kuin R^3 ,

käsitellään tert.-butyylinitriitillä aromaattisessa hiilivetyliuotuksessa ja sen jälkeen alkalimetalli-tert.-alkohol-

15

laatilla ja haluttaessa approottisella dipolaarisella liuot-

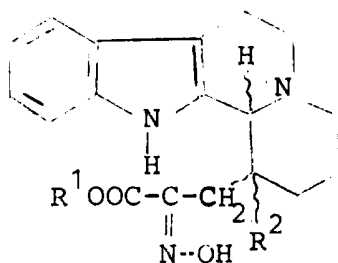
timella ja haluttaessa alkanolilla, jonka kaava on R^5-OH ,

jossa R^5 on C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla sama tai erilainen

kuin R^4 , jolloin saadaan raseeminen trans-hydroksi-imino-

20

on

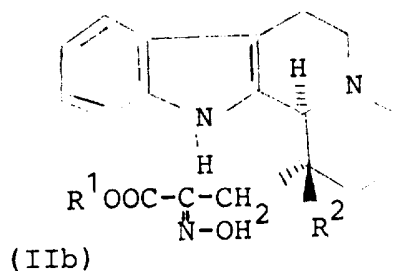
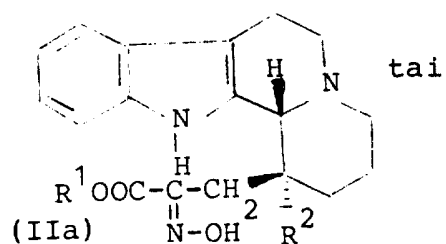


(II)

25

30 tai vastaava optisesti aktiivinen johdannainen, jonka kaava on

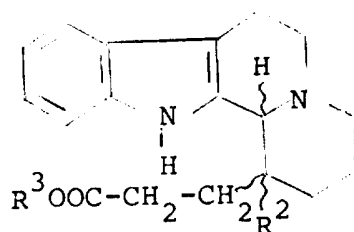
5



10 jolloin R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^1 on sama kuin R^4 tai R^5 ; tai

b) hydrogenoidaan katalyyttisesti, jolloin saatu ra-
seeminen cis-oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini, jonka kaava
on

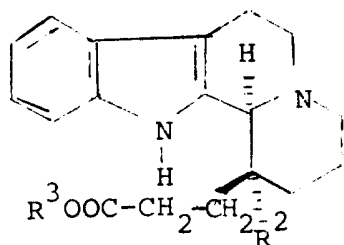
15



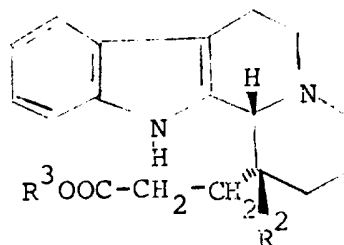
20

jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, haluttaessa
25 hajotetaan D-viinihapolla ja saadusta optisesti aktiivises-
ta tartraatista vapautetaan vastaava optisesti aktiivinen
emäs, jonka kaava on

30



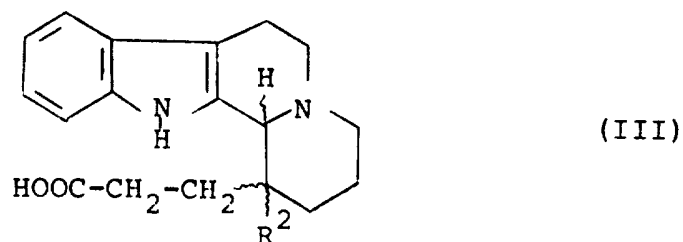
tai



35

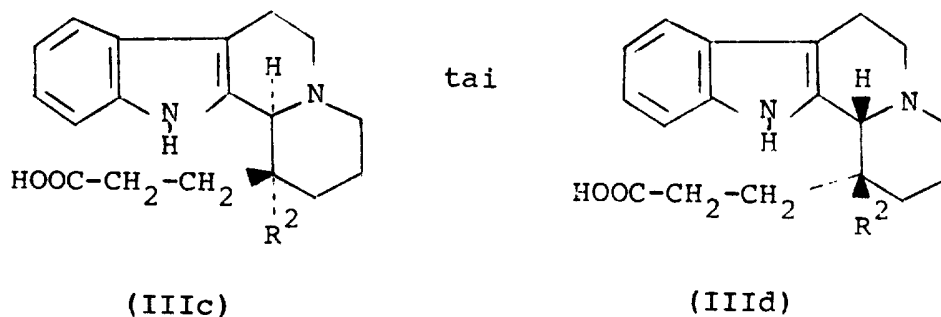
jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, jakeavan IV, IVc tai IVd mukainen yhdiste saatetaan, haluttaessa, alkali-

5 on



10

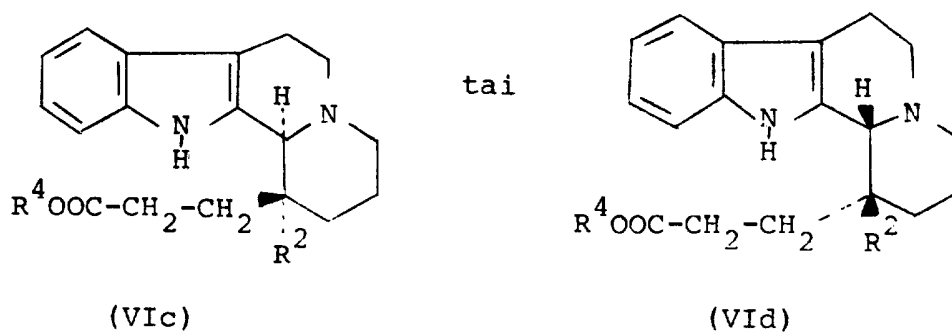
15 jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, mahdollisen hajottamisen jälkeen, tai vastaava optisesti aktiivinen johdannainen, jonka kaava on



20

25

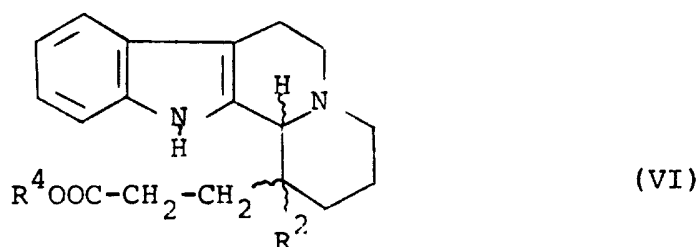
joissa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, esteröidään, ja saatua optisesti aktiivista oktahydroindolo[2,3-a]kinolitiini-johdannaisista, jonka kaava on



30

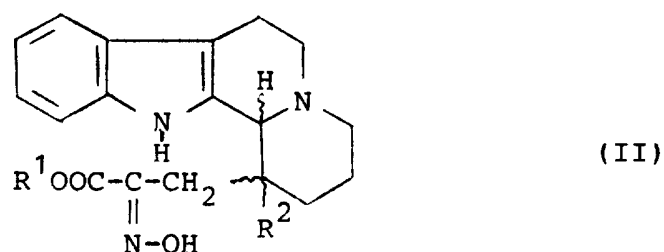
35

tai vastaavaa raseemista cis-yhdistettä, jonka kaava on



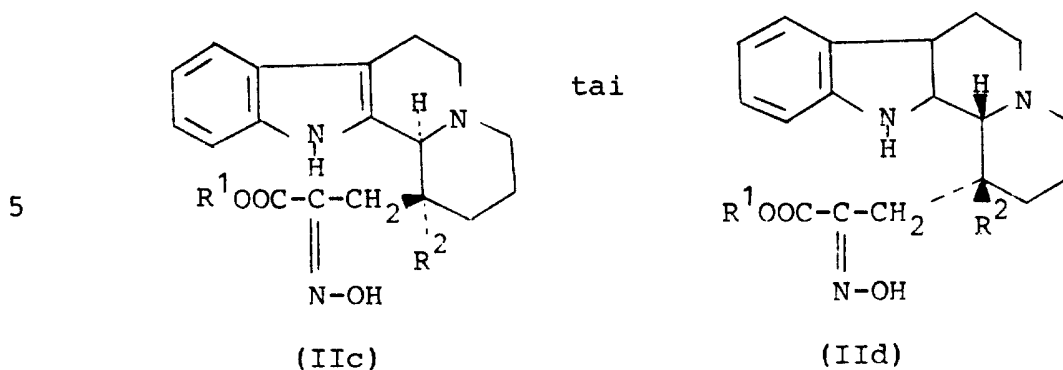
10 jolloin R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja R^4 on C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla sama tai erilainen kuin R^3 , käsitellään tert.-butyylinitriitillä aromaattisessa hiilivetyliuot-

15 ja haluttaessa approottisella dipolaarisella liuottimella ja haluttaessa alkanolilla, jonka kaava on R^5-OH , jossa R^5 on C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla sama tai erilainen kuin R^4 , jolloin saadaan raseeminen cis-hydroksi-imino-oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini johdannainen, jonka kaava on



tai vastaava optisesti aktiivinen johdannainen, jonka kaava

30 on



- 10 jolloin R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^1 on sama kuin R^4 tai R^5 .

Edellä esiteyissä kaavoissa C_{1-6} -alkyyli on suora tai haaraautunut alkyyli-ryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, ts. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyl, sek.-butyyli, tert.-butyyli, n-pentyyli, isopentyyli, n-heksyyli tai isoheksyyli.

Symboli X on orgaanisen tai epäorgaanisen hapon tähde, edullisesti perhalogenaatti, esimerkiksi perklooraatti; tai alkanolaatti, joka vastaa alkyyliä R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tai R^5 ,
20 edullisesti metanolaatti.

Kaavojen (IV) ja (V) mukaisten raseemisten cis- ja raseemisten trans-yhdisteiden hajottaminen suoritetaan orgaanisessa liuottimessa tai liuotinseoksessa, joka on inertti reaktio-olosuhteissa. Sopivia liuottimia ovat esim. alifaattiset tai aromaattiset hiilivedyt, jotka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, kuten dikloorimetaani; tai alkanolit, joissa on 1-6 hiiliatomia, kuten metanoli, etanoli tai niiden seokset.

Kaavojen (V), (Va) ja (Vb) mukaisten yhdisteiden katalyyttistä hydrogenointia varten käytetään katalyyttinä edullisesti palladiumia hiilellä, mutta reaktio voidaan menestyksellisesti toteuttaa minkä tahansa tavanomaisen hydrogenointimetallikatalyytin läsnäollessa, joka haluttaessa voi olla saostettu kantajalle. Katalyyttinen hydrogenointi to-
30 teutetaan inertin orgaanisen liuottimen tai liuotinseoksen,
35

länäollessa. Sopivia liuottimia ovat approottiset dipolaariset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi; tai proottiset liuottimet, kuten alkanolit, joissa on 1-6 hiiliatomia, esim. metanoli, etanoli jne. tai niiden seokset.

- 5 Kaavojen (V), (Va) ja (Vb) mukaisten yhdisteiden pelkistäminen suoritetaan edullisesti natriumboorihydridin läsnäollessa, mutta esimerkiksi litiumaluminiumhydridiä voidaan myös käyttää. Pelkistäminen suoritetaan alkanolissa, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten metanolissa, etanolissa jne.

- 10 Kaavojen (IV), (IVa), (IVb), (IVc) ja (IVd) mukaisten yhdisteiden alkalinen hydrolyysi saatetaan edullisesti tapahtumaan epäorgaanisen emäksen, esim. alkalimetallihydridin, kuten natriumhydridin, C_{1-6} -alkanolin ja veden seoksessa.

- Kaavojen (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) ja (IIId) mukaiset hapot, jotka on saatu alkalisella hydrolyysillä, voidaan muuttaa vastaavaksi suolaksi sopivalla emäksellä, tai muiksi funktionaalisiksi johdannaisiksi, esim. happohalogeni-
15 deiksi, happoamideiksi, nitrileiksi, happoanhydrideiksi, happoatsideiksi jne.

- 20 Kaavojen (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) ja (IIId) mukaisten yhdisteiden esteröinti suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

- Muutettaessa kaavojen (VI), (VIa), (VIb), (VIc) ja (VIId) mukaisia yhdisteitä kaavojen (II), (IIa), (IIb), (IIc)
25 ja (IIId) mukaisiksi yhdisteiksi käytetään aromaattisena hiilivetyliuottimena esimerkiksi bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä jne. Sopivia alkalimetalli-tertiaarisia alkoholaatteja ovat kalium- tai natriumalkoholaatit, joissa on 4-8 hiiliatomia, esim. kalium-tert.-butylaatti, natrium-tert.-butylaatti,
30 kalium-tert.-amylaatti ja natrium-tert.-amylaatti. Haluttaessa voidaan myös approottista dipolaarista liuotinta, esim. dimetyyliformamidia, dimetyyliasetamidia jne. lisätä reaktioseokseen aivan kuten alkanolia, jolla on kaava R^5-OH .

Kaavojen (II), (IIa), (IIb), (IIc) ja (IIId) mukaisia yhdisteitä käsitellään sitten keksinnön mukaan väkevällä, ei-haihtuvalla hapolla, esimerkiksi väkevällä mineraalihapolla kuten väkevällä rikkihapolla; tai orgaanisella alifaattisella tai aromaattisella sulfonihapolla, kuten metaanisulfonihapolla, etaanisulfonihapolla, dodekyyllisulfonihapolla, bentseenisulfonihapolla, p-tolueenisulfonihapolla, α -naftyyllisulfonihapolla, β -naftyyllisulfonihapolla jne. Hapokäsittely voidaan suorittaa esim. alkanolissa, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten metanolissa, etanolissa jne.; tai approottisessa orgaanisessa liuottimessa esim. aromaattisessa hiilivedyssä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, klooribentseenissä; tai syklisissä eetterissä, kuten dioksaanissa.

On hyvin tunnettua, että kaavan (I) mukaisilla raseemisilla cis-apovinkamiinihappoestereillä ja kaavan (Ic) mukaisilla optisesti aktiivisilla cis-yhdisteillä on arvokkaita farmaseuttisia ominaisuuksia, ja erityisesti (+)-cis-apovinkamiinihapon etyyliesterillä on erinomainen verisuonia laajentava vaikutus.

Kaavan (I) mukaisia raseemisia trans-yhdisteitä on kuvattu EP-patenttihakemuksessa 13315.

Keksinnön mukaisesti valmistetut kaavojen (Ia) ja (Ib) mukaiset optisesti aktiiviset trans-yhdisteet ovat uusia ja niillä on arvokkaita tulehdusta estäviä, kouristuksen vastaisia, CNS- peristaltiikkaa hillitseviä, sympatikus-ta kiihdyttäviä, täristyshalvausta (parkinsonismia) vastustavia ja valtimon haurauskovetusta vastustavia vaikutuksia. Keksinnön mukaiset kaavojen (II), (IIa), (IIb), (IIc) ja (IIId) mukaiset välituotteet ovat myös uusia yhdisteitä. Kaavojen (IIIa), (IIIb), (IIIc) ja (IIId) optisesti aktiivisilla välituotteilla on hapen niukkuutta ja kouristuksia vastustavia vaikutuksia, ja kaavojen (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) ja (VIa), (VIb), (VIc) ja (VID) optisesti aktiivisilla välituotteilla on vastaavasti antiallergisia, antibrady-

kiini-, CNS-, antiarrrytmiä, hapen niukkuutta vastustavia, kouristuksia vastustavia, masennuksen vastaisia, rauhoittavia, hypnoottisia, kolestiriini-, antiallergisia ja mahahaavaumia vastustavia vaikutuksia, ja ne vähentävät lipoproteiini-tasoa. Näitä yhdisteitä on ensimmäiseksi kuvattu HU-patenttihakemuksessa 171 660 ja eräät niistä ovat patentoitu verisuonia laajentavina aineina.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

10 1-(metoksikarbonyylietyyli)-1-etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-metanolaatin hajottaminen

100,0 g (0,2699 moolia) 1-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1-etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-metanolaattia liuotetaan 200,0 ml:aan dikloorimetaania huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 100,0 g dibentsoyyli-1-viinihappo-monohydraattia (0,2673 moolia) 400,0 ml:ssa dikloorimetaania, sekoittaen. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1 tunti, minkä jäl-

20 keen saostunut aine suodatetaan erilleen, pestään dikloorimetaanilla ja kuivataan. Saadaan 91,84 g (0,1322 moolia) 1 β -(2'-metoksikarbonyyli-etyyli)- α -etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-dibentsoyllitartraattia. Saalis: 98,0 % (laskettu α -etyylimuodolle).

25 $[\alpha_D^{20}] = -68,6^\circ$ (c = 1, DMF:ssä)

Emäsisältö: 48,49 % (teoreettinen: 48,73 %)

Sulamispiste: 139,5 - 140°C.

Saadusta suolasta vapautetaan vastaava emäs, joka sitten muutetaan vastaavaksi metanolaatiksi tai vastaavasti

30 perkloraatiksi.

1 β -(2'-metoksykarbonyylietyyli)-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-metanolaatti;
sulamispiste: 151 - 152°C;
[α_D^{20}] = -27,6° (c = 1, DMF)

- 5 1 β -(2'-metoksykarbonyylietyyli)-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium HClO₄; sulamispiste: 178 - 180°C;
[α_D^{20}] = -23,5° (c = 1, DMF)

Hajotuksen emäliuoksesta voidaan valmistaa β -etyyli-
10 antipodin vastaavia suoloja, emäksen vapauttamisen jälkeen.

Esimerkki 2

1-(metoksykarbonyylietyyli)-1-etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-metanolaatin hajottaminen

- 15 100,0 g (0,2699 moolia) 1-(2'-metoksykarbonyylietyyli)-1-etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-metanolaattia liuotetaan 200,0 ml:aan dikloorimetaania huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 100,0 g (0,2673 moolia) dibentsoyyli-d-
20 viinihappoa 400,0 ml:ssa dikloorimetaania. Yhden tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa reaktioseos suodatetaan, pestään dikloorimetaanilla ja kuivataan.

- Saadaan 91,7 g (0,1320 moolia) 1-1 α -(metoksykarbonyylietyyli)-1 β -etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo-
25 [2,3-a]kinolitsinium-dibentsoyyli-tartraattia. Saalis: 97,8 % (laskettu 13-etyyli-antipodille).

[α_D^{20}] = +68,8° (c = 1, DMF)

Emäsisältö: 48,5 % (teoreettinen: 48,73 %)

Sulamispiste: 139 - 140°C.

- 30 Saadusta raakayhdisteestä voidaan vastaavat metanolaatti- ja perkloraattisuolat valmistaa, sen jälkeen kun vastaava emäs on vapautettu.

1 α -(metoksikarbonyylietyyli)-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7-
heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-metanolaatti;
sulamispiste: 150 - 152°C;
[α _D²⁰] = +27,8° (c = 1, DMF)

5 1 α -(metoksikarbonyylietyyli)-1 β -etyyli-1,2,3,4,6,7-
heksahydro-12H-indolo[2,3-a]kinolitsinium-perkloraatti;
sulamispiste: 178,5 - 180°C;
[α _D²⁰] = +24° (c = 1, DMF).

Hajotuksen emäliuoksesta voidaan valmistaa myös
10 α -etyyli-antipodin vastaavat suolat, emäksen vapauttamisen
jälkeen.

Esimerkki 3

(-)-13-(2'-metoksikarbonyylietyyli)- α -etyyli-1,2,3,4,-
6,7,12,12b β -oktahydro-indolo[2,3-a]kinolitsiini
15 34,7 g (0,05 moolia) (-)-1 β -(2'-metoksikarbonyyli-
etyyli)-1 β -etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo[2,3-a]-
kinolitsin-5-ium (-)-dibentsoyylitartraattia 70 ml:ssa
dimetyyliformamidia hydrataan 0,25 g:n 10-%:sta palladium/-
hiili-katalyyttiä läsnäollessa 2,5 tunita 40°C:ssa ilmake-
20 hän paineessa. Katalyytti suodatetaan pois ja pestään sit-
ten yhteensä 10 ml:lla dimetyyliformamidia kahtena annokse-
na. Suodokseen kaadetaan voimakkaasti sekoittaen 200 ml
5-%:sta vesipitoista metanoli-liuosta. Tällöin saostuu ot-
sikkoyhdisteen (-)-dibentsoyylitartraatti. Tuotetta pes-
25 tään yhteensä 10 ml:lla kylmää metyylialkoholia kahtena an-
noksena ja kuivataan. Saalis: 26 g (75 %).
Sulamispiste: 150 - 152°C.
[α _D²⁰] = -120,1° (c = 2, DMF).

Esimerkki 4

30 (+)-1 α -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1 β -etyyli-1,2,3,-
4,6,7,12,12b β -oktahydro-indolo[2,3-a]kinolitsiini
Seuraten esimerkissä 3 selostettua menetelmää,
mutta lähtien 34,7 g:sta (0,05 moolista) (+)-1 α -(2'-metoksi-
karbonyylietyyli)-1 β -1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indolo-
35 [2,3-a]kinolitsin-5-ium (+)-dibentsoyylitartraattia, saadaan

otsikkoyhdiste, joka painaa 25,5 g (73,5 %).

Sulamispiste: 150 - 151°C

$[\alpha]_D^{20} = + 119,8^\circ$ (c = 2, DMF).

Esimerkki 5

- 5 (+)-13-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-~~1 α~~ -etyyli-1,2,3,-
4,6,7,17,12b~~1 α~~ -oktahydro-indoli~~2,3-a~~kinolitsiini
4,39 g (0,01 moolia) (-)-1~~1 β~~ -(2'-metoksikarbonyyli-
etyyli)-~~1 α~~ -etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indoli~~2,3-a~~-
kinolitsin-5-ium-perkloraattia suspendoidaan 100 ml:aan
10 metyylialkoholia 60°C:ssa ja samassa lämpötilassa lisätään
1,2 g natriumboorihydridiä yhden tunnin aikana useampina
annoksina, minkä jälkeen seosta sekoitetaan vielä yksi tunti.
70 ml metyylialkoholia tislataan pois reaktioseoksesta,
jäännöstä sekoitetaan 0°C:ssa, pestään peittämällä kylmällä
15 metyylialkoholilla ja pestään neutraaliksi tislatussa ve-
dellä. Saadaan 1,7 g (50 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa
108 - 109°C:ssa.

$[\alpha]_D^{20} = + 69,7^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Esimerkki 6

- 20 (-)-~~1 α~~ -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1~~1 β~~ -etyyli-1,2,3,-
4,6,7,12,12b~~1 α~~ -oktahydro-indoli~~2,3-a~~kinolitsiini
Seuraten esimerkissä 5 selostettua menetelmää, mutta
lähtien 4,39 g:sta (0,01 moolista) (+)-~~1 α~~ -(2'-metoksikarbo-
nyylietyyli)-1~~1 β~~ -etyyli-1,2,3,4,6,7-heksahydro-12H-indoli-
25 ~~2,3-a~~kinolitsin-5-ium-perkloraattia, saadaan 1,73 g
(51 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 108 - 109°C:ssa.

$[\alpha]_D^{20} = - 68,9^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Esimerkki 7

- Raseemisen trans-1-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1-
30 etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli~~2,3-a~~kinolitsii-
nin hajottaminen
34 g (0,1 moolia) otsikkoyhdistettä suspendoidaan
400 ml:aan metyylialkoholia 55°C:ssa ja samassa lämpötilassa
lisätään liuos, jossa on 15 g (0,1 moolia) D-viinihappoa
35 40 ml:ssa metyylialkoholia, jonka lämpötila on 55°C.

Homogeeninen liuos jäädytetään 15°C:seen. Saostunut
 (+)-1~~β~~(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,-
 12,12b~~β~~-oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsin-5-ium-D-tartraatti
 suodatetaan ja pestään yhteensä 50 ml:lla kylmää metanolia
 5 kahtena eränä. Saadaan 24,1 g (98,3 %) edellä mainittua
 yhdistettä, joka sulaa 213 - 215°C:ssa.

$$[\alpha_D^{20}] = + 44,8^\circ \quad (c = 1, \text{DMF}).$$

Vastaava emäs vapautetaan seuraavasti:

10 Tuote liuotetaan 200 ml:aan vettä, pH asetetaan 9:ään
 vesipitoisella ammoniakilla ja seosta uutetaan yhteensä 120
 ml:lla dikloorimetaania kolmena annoksena. Kuivaamisen
 jälkeen liuos haihdutetaan ja saatua öljymäistä jäännöstä
 keitetään 30 ml:n kanssa metanolia. Saadaan 15,5 g (91,5 %)
 (+)-13-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,-
 15 12,12b~~β~~-oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiinia, joka sulaa
 108,5 - 109°C:ssa.

$$[\alpha_D^{20}] = + 70,1^\circ \quad (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

20 Hajotuksen metanolipitoisesta emäliuoksesta eriste-
 tään toinen optisesti aktiivinen isomeeri. Se haihdute-
 taan 100 ml:ksi, laimennetaan 200 ml:lla vettä ja sen jäl-
 keen kun pH on asettunut 9:ään vesipitoisella ammoniakilla
 uutetaan yhteensä 120 ml:lla dikloorimetaania kolmena annok-
 sena. Seos kuivataan, haihdutetaan ja öljymäistä jäännöstä
 keitetään 30 ml:n kanssa metanolia. Saadaan 15,1 g (89 %)
 25 (-)-1~~α~~-(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1~~β~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,-
 12,12b~~α~~-oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiiniä, joka sulaa
 109°C:ssa.

$$[\alpha_D^{20}] = - 69,4^\circ \quad (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

Esimerkki 8

30 (+)-1~~β~~-(2'-karboksietyyli)-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,-
 12b~~β~~-oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiini
 6,8 g (0,02 moolia) (+)-1~~β~~-(2'-metoksikarbonyylietyy-
 1i)-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b~~β~~-oktahydro-indoli-[2,3-a]ki-
 nolitsiinia, 80 ml metanolia, 4 ml vettä ja 2 g natrium-
 35 hydroksidia kuumennetaan palautusjäähdyttään 1 tunti, minkä

jälkeen seoksesta tislataan 50 ml pois alennetussa paineessa, listään 80 ml vettä ja asetetaan pH 6,5:een 1 M vesipitoisella sitruunahappoliuoksella 60°C:ssa. Otsikko-yhdiste suodatetaan erilleen 20°C:ssa ja pestään sitten yhteensä 50 ml:lla tislattua vettä kahdessa erässä. Saadaan 6,34 g (99 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 144°C:ssa hajoten.

$$[\alpha]_D^{20} = + 52,4^{\circ} \quad (c = 1, \text{ etanoli}).$$

Esimerkki 9

(-)-1 α -(2'-karboksietyyli)-1 β -etyyli-1,2,3,4,6,7,-12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiini

Seuraten esimerkissä 8 kuvattua menettelyä, mutta lähtien 6,8 g:sta (0,02 moolista) (-)-1 α -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1 β -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiinia, saadaan 6,34 g (98%) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 144°C:ssa hajoten.

$$[\alpha]_D^{20} = - 48,6^{\circ} \quad (c = 1, \text{ etanoli}).$$

Esimerkki 10

(-)-1 β -[2'-(2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli]-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiini ja sen hydrokloridi

34 g:aan (0,1 mooliin) (-)-1 β -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiinia lisätään 20 ml absoluuttista tolueenia, 30 ml. tert.-butyylinitriitin 55 - 60-%:sta tolueeniliuosta ja sitten 17 g (0,15 moolia) kalium-tert.-butylaattia. Seosta sekoitetaan 25 - 30°C:ssa 20 minuuttia, lisätään hitaasti 150 ml absoluuttista metanolia ja seosta sekoitetaan 40°C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäädytetään sitten 20°C:seen, hapotetaan pH = 1:een väkevällä kloorivetyhapolla, lisätään 50 ml vettä ja seosta sekoitetaan + 5°C:ssa 2 tuntia. Sakka saostetaan erilleen, KCl pestään pois vedellä ja sakka kuivataan. Saadaan 32,5 g (80 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, joka sulaa 265 - 272°C:ssa hajoten.

$$[\alpha]_D^{20} = - 57^{\circ} \text{ (c = 1, DMF)}.$$

Saadusta hydrokloridista valmistetaan vapaa emäs suspendoimalla suola 80 ml:aan metanolia ja lisäämällä seokseen 25 ml 25-%:sta vesipitoista ammoniumhydroksidiliuosta ja 40 ml vettä tiputtaen ja sekoittaen. Yhden tunnin sekoittamisen jälkeen se jäähdytetään 10°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 24 - 25 g otsikkoyhdistettä, joka sulaa 208 - 210°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = - 62^{\circ} \text{ (c = 1, DMF)}.$$

10 Esimerkki 11

(-)-1 β -[(2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli]-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydro-indoli[2,3-a]kinolitsiini

15 a) Seuraten esimerkissä 10 selostettua menettelyä, mutta korvaamalla K-tert.butylaatti 15 g:lla Na-tert.butylaattia saadaan 24 g (60 %) otsikkoyhdistettä.

b) Seuraten kohdassa a) esitettyä menetelmää, mutta lisäämällä 7 ml dimetyyliformamidia reaktioseokseen, saadaan 32,5 g (80 %) otsikkoyhdistettä.

20 Esimerkki 12

(-)-1 α -[(2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli]-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydropindoli[2,3-a]kinolitsiini ja sen hydrokloridi

25 Seuraten esimerkissä 10 selostettua menettelyä, mutta korvaamalla metanoli 150 ml:lla absoluuttista etanolia, saadaan 25 g otsikkoyhdisteen HCl-suolaa (60 %), joka sulaa 257 - 260°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = - 55^{\circ} \text{ (c = 1, DMF)}.$$

30 Vastaava emäs vapautetaan vesipitoisessa etanolissa 25-%:sella ammoniumhydroksidiliuoksella esimerkin 10 mukaisesti. Saadaan 21 g otsikkoyhdistettä, joka sulaa 172 - 173°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = - 118^{\circ} \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Esimerkki 13

(+)-~~1~~ α - $\angle$ (2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli~~7~~-~~13~~ β -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12~~b~~ β -oktahydro-indoli $\angle$ 2,3-a $\angle$ -kinolitsiini ja sen hydrokloridi

5 Seuraten esimerkissä 10 selostettua menettelyä, mutta lähtien 34 g:sta (+)-~~1~~ α -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-~~13~~ β -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12~~b~~ β -oktahydro-indoli $\angle$ 2,3-a $\angle$ kinolitsiinia ja käyttäen 150 ml absoluuttista etanolia alkoholina saadaan 25,2 g (60 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, joka
10 sulaa 258 - 260°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = + 55^{\circ} \text{ (c = 1, DMF)}.$$

Vastaava emäs vapautetaan vesipitoisessa etanolissa 25-%:sella ammoniumhydroksidiliuoksella, esimerkin 10 mukaisesti. Saadaan 21,3 g otsikkoyhdistettä, joka sulaa
15 171 - 172°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = + 118^{\circ} \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Esimerkki 14

(-)-~~1~~ α - $\angle$ (2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli~~7~~-~~13~~ β -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12~~b~~ α -oktahydro-indoli $\angle$ 2,3-a $\angle$ kinolitsiini ja sen hydrokloridi
20

Seuraten esimerkissä 10 kuvattua menetelmää, mutta lähtien 34 g:sta (0,1 moolista) (-)-~~1~~ α -(2'-metoksikarbonyylietyyli)-~~13~~ β -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12~~b~~ α -oktahydro-indoli $\angle$ 2,3-a $\angle$ kinolitsiinia, saadaan 24,3 g (60 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, joka sulaa 214 - 215°C:ssa.
25

$$[\alpha]_D^{20} = - 46^{\circ} \text{ (c = 1, DMF)}.$$

Saatu hydrokloridi suspendoidaan 50 ml:aan vettä, lisätään 100 ml kloroformia, minkä jälkeen pH asetetaan 9:ään 25-%:sella vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella. Kloroformi-faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi
30 uutetaan 20 ml:lla kloroformia. Yhdistetty orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan tyhjössä ja jäännös kiteytetään uudelleen 30 ml:sta dikloorietaania. Saadaan 16 g otsikkoyhdistettä, joka sulaa 166 - 168°C:ssa.
35

71142

$$[\alpha]_D^{20} = -54^\circ \quad (c = 1, \text{DMF}).$$

Esimerkki 15

(+)-1~~β~~-[(2'-metoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-
etyyli]-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b~~β~~-oktahydro-indoli[2,3-
a]kinolitsiini ja sen hydrokloridi

Seuraten esimerkissä 10 selostettua menettelyä, mutta
lähtien 34 g:sta (0,1 moolista) (+)-1~~β~~-(2'-metoksikarbonyyli-
etyyli)-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b~~β~~-oktahydro-indoli[2,3-
a]kinolitsiinia, saadaan 25 g (61,5 %) otsikkoyhdisteen
hydrokloridia, joka sulaa 214 - 215°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = +46^\circ \quad (c = 1, \text{DMF}).$$

Hydrokloridista saadaan vastaava vapaa emäs kuten
esimerkissä 14 selostettiin. Saadaan 19,2 g otsikkoyhdis-
tettä, joka sulaa 166 - 168°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = +53,2^\circ \quad (c = 1, \text{DMF}).$$

Esimerkki 16

(-)-1~~α~~-[(2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyy-
li]-1~~β~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b~~α~~-oktahydro-indoli[2,3-a]-
kinolitsiini-hydrokloridi

Seuraten esimerkissä 10 selostettua menettelyä, mutta
lähtien 35,4 g:sta (0,1 moolista) (-)-1~~α~~-(2'-etoksikarbonyy-
lietyyli)-1~~β~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b~~α~~-oktahydro-indoli-
[2,3-a]kinolitsiinia ja käyttäen 150 ml absoluuttista eta-
nolia alkoholina, saadaan 23 g (55 %) otsikkoyhdistettä,
joka sulaa 247 - 249°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = -44^\circ \quad (c = 1, \text{DMF}).$$

Esimerkki 17

(+)-13-[(2'-etsokikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyy-
li]-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b~~β~~-oktahydroindoli[2,3-a]-
kinolitsiini-hydrokloridi

Seuraten esimerkissä 10 selostettua menettelyä, mutta
lähtien 35,4 g:sta (0,1 moolista) (+)-1~~β~~-(2'-etoksikarbonyy-
lietyyli)-1~~α~~-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b~~β~~-oktahydro-indoli-
[2,3-a]kinolitsiinia ja käyttäen 150 ml absoluuttista eta-
nolia alkoholina, saadaan 23,2 g otsikkoyhdistettä, joka
sulaa 248 - 249°C:ssa.

71142

$$[\alpha]_D^{20} = + 45^{\circ} \text{ (c = 1, DMF)}.$$

Esimerkki 18

Raseeminen trans-1- α -(2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli-2,3-a-kinolitsiini-hydrokloridi

Seuraten esimerkissä 10 selostettua menettelyä, mutta lähtien 35,4 g:sta (0,1 moolista) raseemista trans-1-(etoksikarbonyylietyyli)-1-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli-2,3-a-kinolitsiinia ja käyttäen 150 ml absoluuttista etanolia alkoholina, saadaan 25,1 g (60 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 226 - 228°C:ssa (hajoaa).

$$[\alpha]_D^{20} = \pm \emptyset \text{ (c = 1, DMF)}.$$

Esimerkki 19

(+)-trans-apovinkamiinihapon etyyliesteri

4,75 g (0,025 moolia) p-tolueenisulfonihappomono-hydraattia kuumennetaan palautusjäähdyttäen pullossa, joka on varustettu Marcusson-vedenlauhduttimella, ilmakehän paineessa, minkä jälkeen tolueeni täydennetään 70 ml:ksi ja lisätään 4,2 g (0,01 moolia) (-)-1- α -(2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli-2,3-a-kinolitsiini-hydrokloridia. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia ja lisätään 30 ml vettä huoneen lämpötilassa. Seos asetetaan pH 9:ään vesipitoisella ammoniakkiliuoksella. Erottamisen jälkeen tolueeni-faasi haihdutetaan alennetussa paineessa, öljymäistä jäännöstä keitetään 5 ml:n kanssa etanolia ja suodatetaan 0°C:ssa. Saadaan 3,14 g (90 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 120 - 122°C:ssa.

$$[\alpha]_D^{20} = + 144,4^{\circ} \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Esimerkki 20

(-)-trans-apovinkamiinihapon etyyliesteri

Seuraten esimerkin 19 mukaista menettelyä, mutta lähtien 4,2 g:sta (0,01 moolista) (+)-1- β -(2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli-2,3-a-kinolitsiini-hydrokloridia, saadaan 3,18 g (91 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 121 - 122°C:ssa.

$$[\alpha_D^{20}] = -147,6^\circ \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Esimerkki 21

Raseemisen trans-apovinkamiinihapon etyyliesteri

Seuraten esimerkki 19 mukaista menettelyä, mutta

5 lähtien 4,2 g:sta (0,01 moolista) raseemista trans-1- ζ (2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli]-1-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli ζ 2,3-a]kinolitsiini-hydrokloridia (esimerkki 21), saadaan 3,22 g (92 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 106 - 108°C:ssa.

$$10 \quad [\alpha_D^{20}] = \pm \emptyset \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Esimerkki 22

Raseemisen cis-apovinkamiinihapon etyyliesteri

Seuraten esimerkissä 19 selostettua menettelyä,

15 mutta lähtien 4,2 g:sta (0,01 moolista) raseemista cis- ζ (2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli]-1-etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli ζ 2,3-a]kinolitsiini-hydrokloridia, saadaan 3,22 g (92 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 122°C:ssa.

$$[\alpha_D^{20}] = \pm \emptyset \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

20 Esimerkki 23

(+)-cis-apovinkamiinihapon etyyliesteri

Seuraten esimerkissä 19 kuvattua menettelyä, mutta

15 lähtien 4,2 g:sta (0,01 moolista) (-)-1 α - ζ (2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)-etyyli]-1 α -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli ζ 2,3-a]kinolitsiini-hydrokloridia, saadaan 3,14 g (90 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 148 - 151°C:ssa.

$$[\alpha_D^{20}] = +147^\circ \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Esimerkki 24

30 (-)-cis-apovinkamiinihapon etyyliesteri

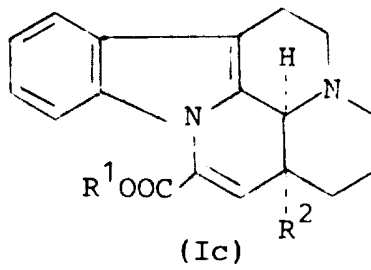
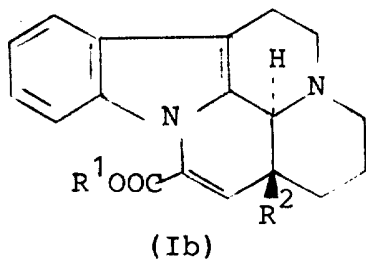
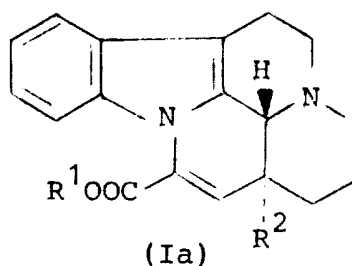
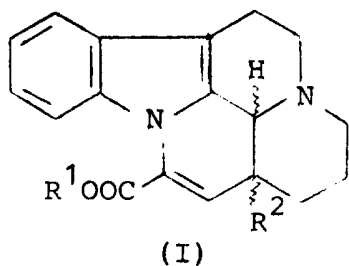
Seuraten esimerkissä 19 selostettua menettelyä, mutta

15 lähtien 4,2 g:sta (0,01 moolista) (+)-1- ζ (2'-etoksikarbonyyli-2'-hydroksi-imino)etyyli]-1 β -etyyli-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indoli ζ 2,3-a]kinolitsiini-hydrokloridia, saadaan 25,2 g (60 %) otsikkoyhdistettä, joka sulaa 148 - 151°C:ssa.

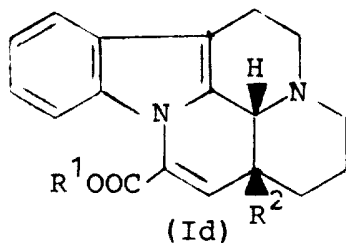
$$35 \quad [\alpha_D^{20}] = -145,8^\circ \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Patenttivaatimukset

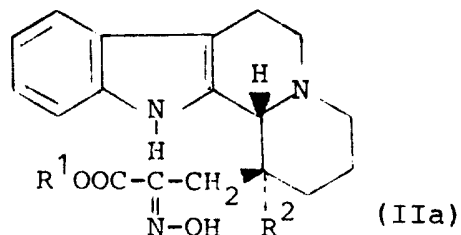
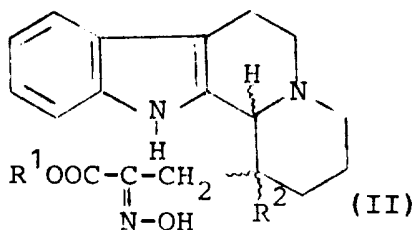
1. Menetelmä raseemisten ja optisesti aktiivisten
cis- ja trans-apovinkamiinihappoestereiden valmistamiseksi,
5 joiden kaavat ovat

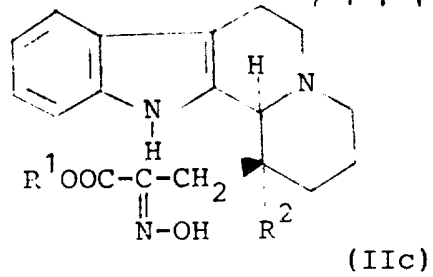
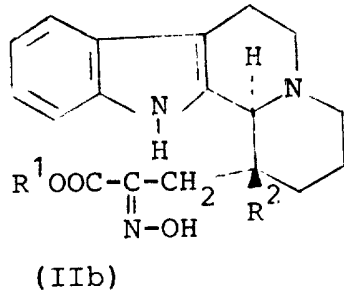


ja

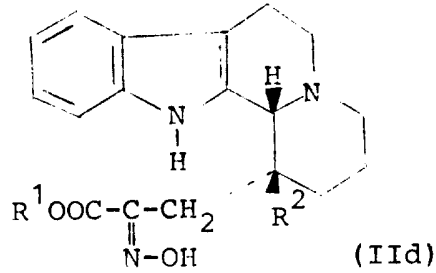


joissa R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat
 C_{1-6} -alkyyliä, t u n n e t t u siittä, että raseemista
tai optisesti aktiivista, cis- tai trans-hydroksi-imino-
oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiinijohdannaista, jonka kaava
30 on



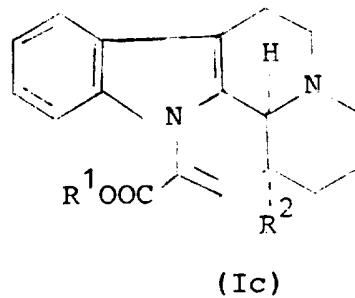
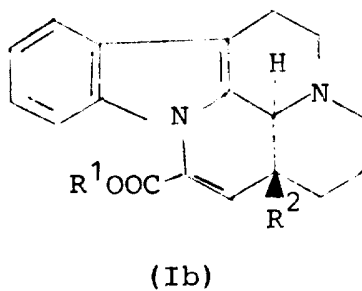
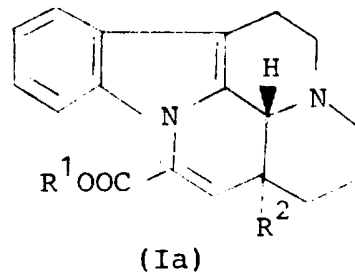
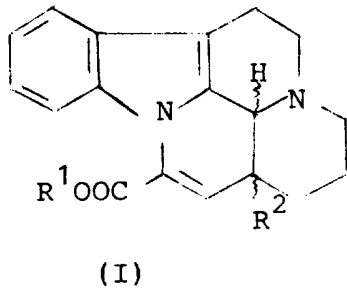


tai

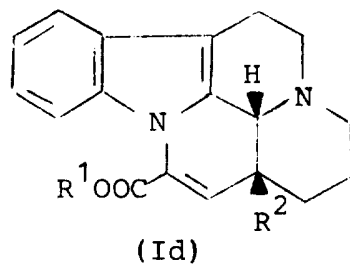


tai sen happoadditiosuolaa, jolloin R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään väkevällä haihtumattomalla hapolla inertissä orgaanisessa liuottimessa.

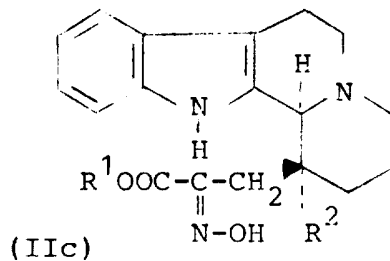
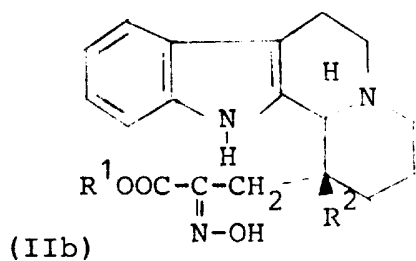
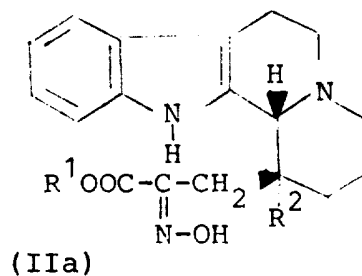
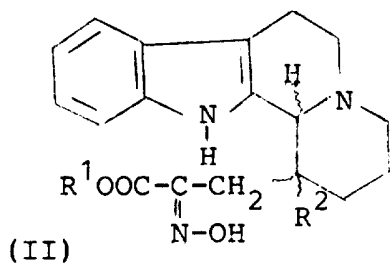
2. Raseeminen tai optisesti aktiivinen, cis- tai trans-hydroksi-imino-oktahydroindolo[2,3-a]kinolitsiini-johdannainen, joka on käyttökelpoinen välituotteena valmistettaessa apovinkamiinihappoestereitä, joiden kaavat ovat



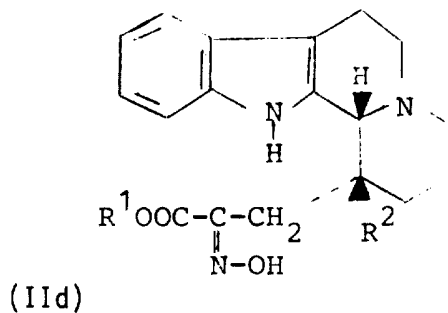
ja



joissa R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat C_{1-6} -alkyyliä, t u n n e t t u siitä, että hydroksi-imino-oktahydroindolo/2,3-a/kinolitsiinijohdannaisen kaava on



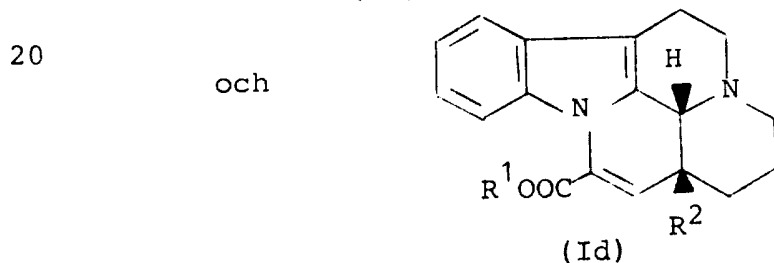
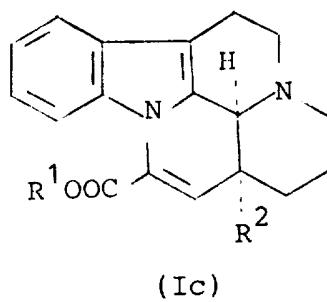
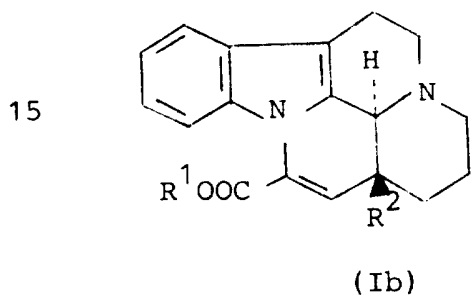
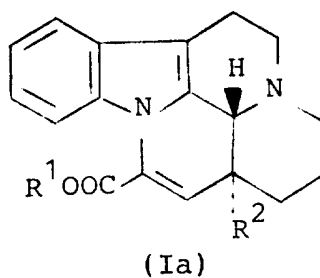
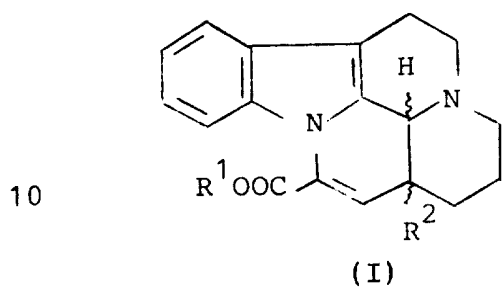
tai



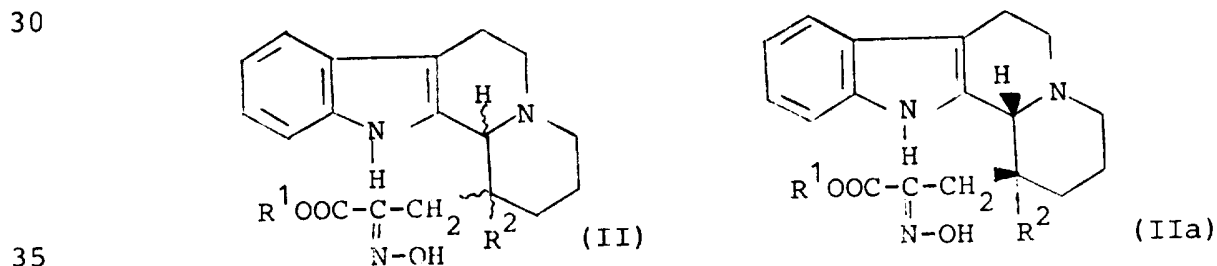
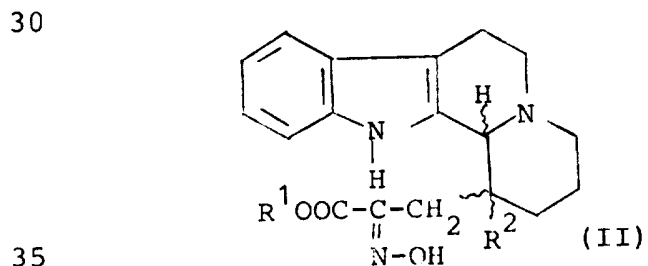
jolloin R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat C_{1-6} -alkyyliä.

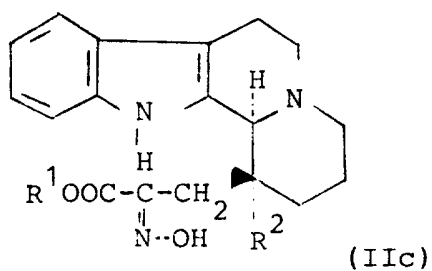
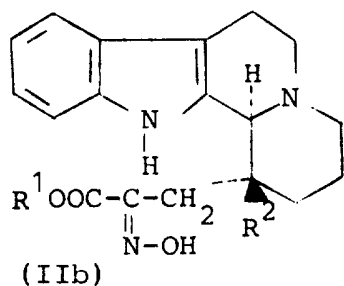
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av racemiska och
optiskt aktiva cis- och trans-apovinkaminsyraestrar med form-
5 lerna

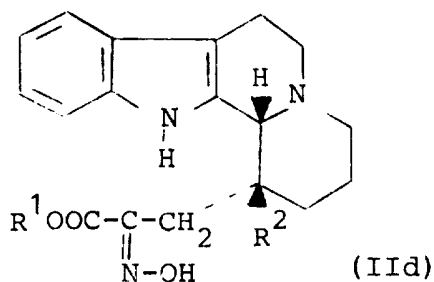


25 där R^1 och R^2 är lika eller olika och betecknar C_{1-6} -alkyl,
k ä n n e t e c k n a t därav, att ett racemiskt eller
optiskt aktivt cis- eller trans-hydroxiiminooktahydroindolo-
[2,3-a]kinolizinderivat med formeln



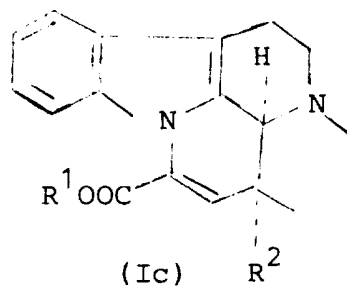
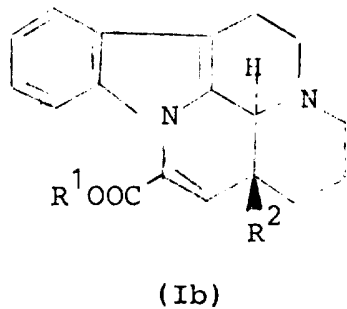
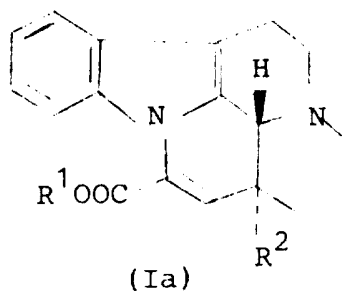
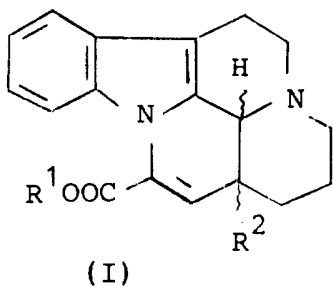


eller



eller ett syraadditionssalt därav, varvid R^1 och R^2 betecknar samma som ovan, behandlas med en stark, icke-flyktig syra i ett inert organiskt lösningsmedel.

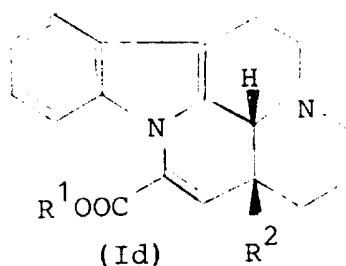
2. Rasemiskt eller optiskt aktivt cis- eller trans-hydroxiiminooktahydroindolo[2,3-a]kinolizinderivat användbart som mellanprodukt vid framställning av apovinkaminsyra-estrar med formlerna



71142

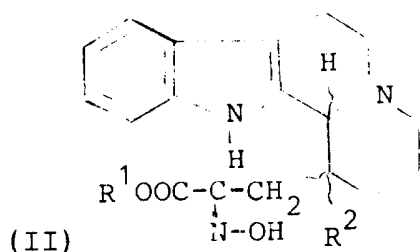
och

5

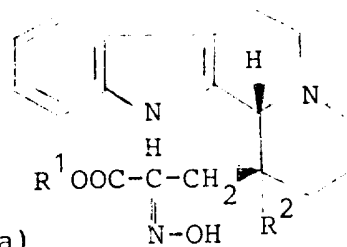


där R^1 och R^2 är lika eller olika och betecknar C_{1-6} -alkyl,
 k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t h y d r o x i m i n o o k t a h y d r o i n -
 10 d o l o [2 , 3 - a] k i n o l i z i n d e r i v a t e t h a r f o r m e l n

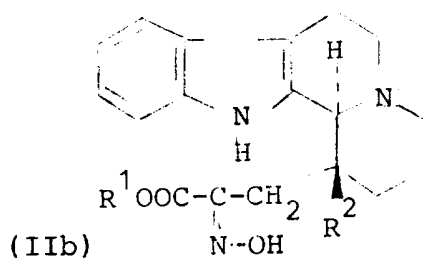
15



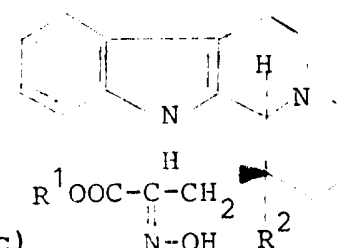
(IIa)



20

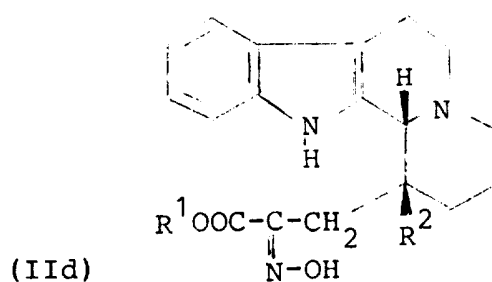


(IIc)



25

eller



30

varvid R^1 och R^2 är lika eller olika och betecknar C_{1-6} -al-
 kyl.

35

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-
 Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 813 015 (C 07 D 471/22).
 Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 67 546
 (C 07 D 461/00).