

Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer:

389 697 B

(12)

## PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 3210/85

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 461/00  
//A61K 31/475

(22) Anmeldetag: 11. 6.1982

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1989

(45) Ausgabetag: 10. 1.1990

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 2271/82

(30) Priorität:

12. 6.1981 HU 1753/81 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2944036 DE-OS2948116 DE-OS3042396 EP-A2-0013315

(73) Patentinhaber:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.  
H-1103 BUDAPEST (HU).

(72) Erfinder:

SZANTAY CSABA CHEM.ING. DR.  
BUDAPEST (HU).  
SZABO LAJOS DR.  
BUDAPEST (HU).  
KALAIUS GYÖRGY CHEM.ING. DR.  
BUDAPEST (HU).  
KREIDL JÁNOS DR.  
BUDAPEST (HU).  
CZIBULA LÁSZLÓ CHEM.ING. DR.  
BUDAPEST (HU).  
VISKY GYÖRGY CHEM.ING.  
BUDAPEST (HU).  
NEMES ANDRÁS DR.  
BUDAPEST (HU).  
FARKAS MARIA CHEM.ING. DR.  
BUDAPEST (HU).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH AKTIVEN UND VON RACEMISCHEN TRANS- UND/ODER CIS-APOVINCAMINSÄUREESTERN

(57) Zur Herstellung von optisch aktiven zum Teil neuen trans- und/oder cis-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel(n) (Ia), (Ib), (Ic) und/oder (Id) bzw. von racemischen trans- und/oder cis-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel (I) werden neue optisch aktive bzw. racemische trans- und/oder cis-1-(2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxylimino)-äthyl)-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12b-octahydroindolo(2,3-a)chinolizine in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einer nicht flüchtigen konzentrierten Säure umgesetzt.

Die erhaltenen Apovincaminsäureester besitzen insbesondere eine entzündungshemmende und krampflösende Wirkung.

AT 389 697 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven trans- und/oder cis-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel(n)

5

10

15

20

25

30

35

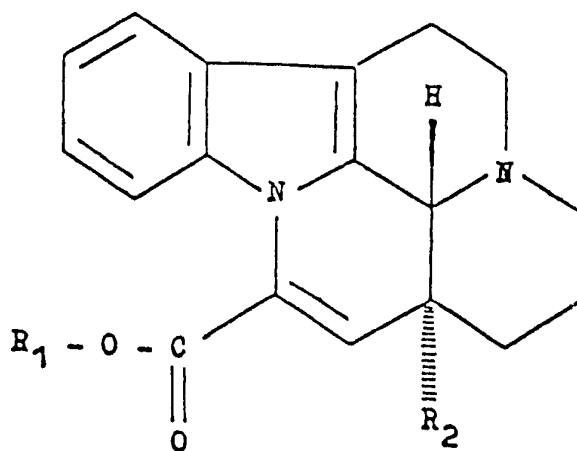
40

45

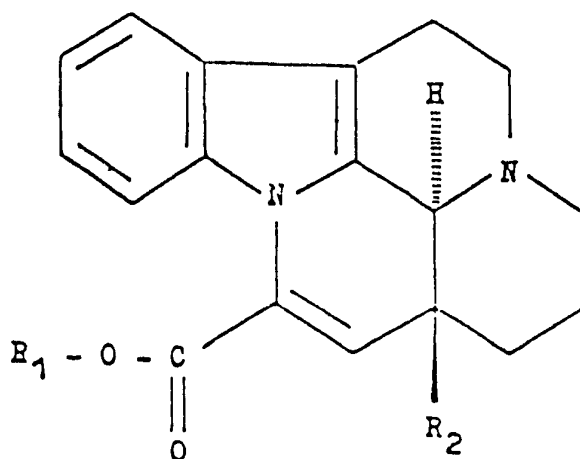
50

55

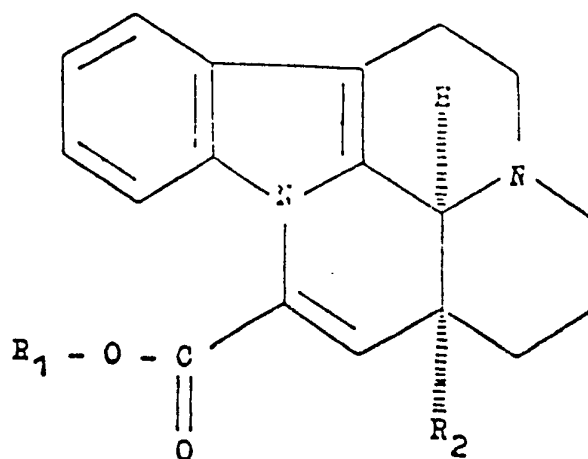
60



, (Ia)



, (Ib)



, (Ic)

5 und/oder

10

15

20

25

30

35

bzw. von racemischen trans- und/oder cis-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel

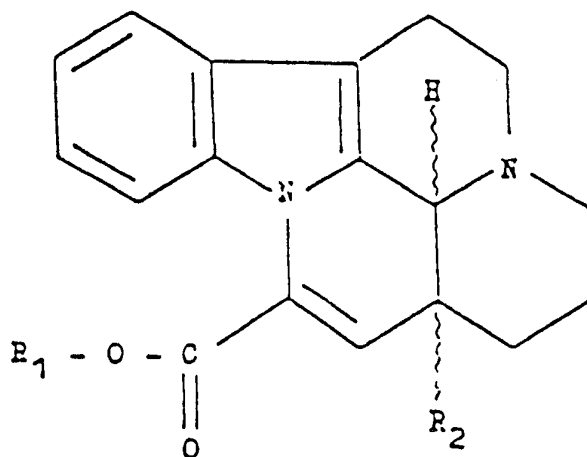
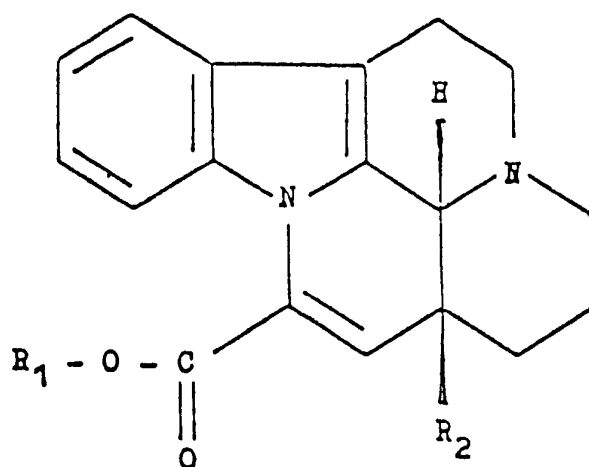
40

45

50

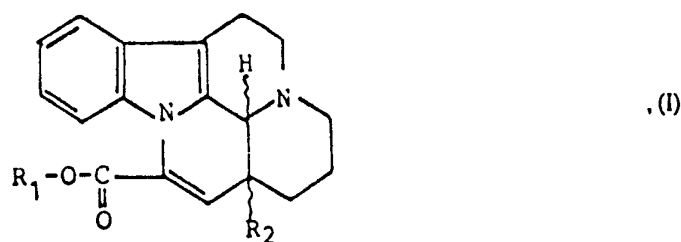
55

60

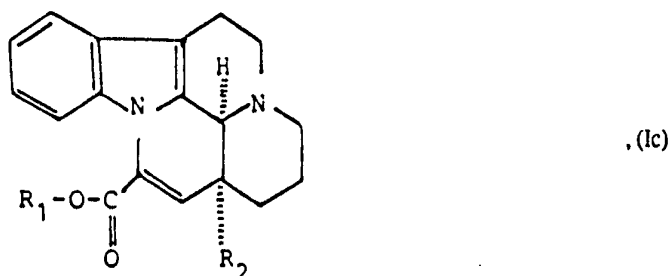


Säureadditionssalzen.

Es ist bekannt, daß die racemischen cis-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel



und die optisch aktiven cis-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel



worin  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und für Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatome(n) stehen, wertvolle pharmakologische Wirkungen haben, wobei sich von diesen der (+)-cis-Apovincaminsäureäthylester durch seine bedeutende gefäßerweiternde Wirkung besonders auszeichnet.

Die racemischen cis-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (I) und die optisch aktiven cis-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (Ic) werden nach der HU-PS 163 143 hergestellt, indem das auch selbst wertvolle therapeutische Wirkungen aufweisende Vincamin hydrolysiert, dann die erhaltene Vincaminsäure in den gewünschten Ester übergeführt und aus dem Vincaminsäureester durch Wasserabspaltung der entsprechende Apovincaminsäureester erhalten wird oder aus dem Vincamin vorher durch Wasserabspaltung Apovincamin hergestellt, dann dieses hydrolysiert und die erhaltene Apovincaminsäure in den entsprechenden Ester übergeführt wird. Diese Verfahren haben jedoch den Nachteil, daß zuerst Vincamin in einer mehrstufigen Synthese hergestellt werden muß, worauf aus diesem der entsprechende Apovincaminsäureester in einer Ausbeute von nur höchstens 60 % hergestellt werden kann.

Die racemischen trans-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (I) sind in der EP-A1 13 315 beschrieben.

Die DE-OS 2 944 036 betrifft die Herstellung von Apovincaminsäureestern durch Dehydratisierung von Vincaminsäureestern und/oder 14-Epivincaminsäureestern.

Gemäß der DE-OS 3 042 396 wiederum werden aus 9- und/oder 10- und/oder 11-Halogen-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan-derivaten 9- und/oder 10- und/oder 11-Halogen-apovincaminsäureester hergestellt, die danach katalytisch hydriert werden.

Beim Verfahren gemäß der DE-OS 2 948 116 ist die Ausgangsverbindung Dioxo-E-homo-eburnan. Die Apovincaminsäureester werden über die Zwischenprodukte Oxyimino-E-homo-eburnan und Oxyamino-eburnan (14-Epimergemisch) hergestellt.

Bei den drei letztgenannten Verfahren werden pentacyclische Verbindungen als Ausgangsstoffe verwendet, aus denen die Apovincaminsäureester in mehreren Schritten hergestellt werden müssen. Die Reaktionsprodukte

weisen darüber hinaus immer cis-Konfiguration auf und wirken lediglich blutdrucksenkend und gefäßerweiternd.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und verbessertes Verfahren zur Herstellung von Apovincaminsäureestern der eingangs beschriebenen Art zur Verfügung zu stellen, das auch erlaubt, neue pharmakologisch aktive Apovincaminsäureester herzustellen.

5 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man ein neues, optisch aktives trans-1-[2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel(n)

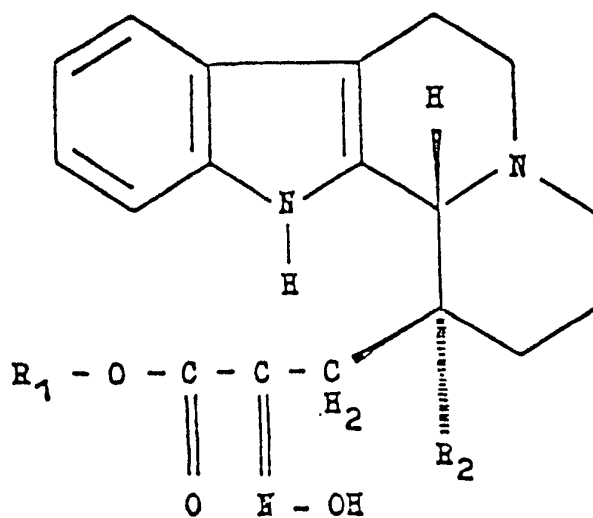
10

15

20

25

30



, (IIa)

und/oder

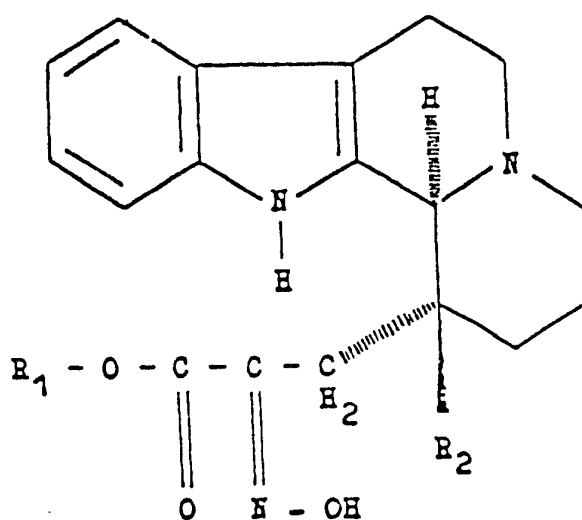
35

40

45

50

55



, (IIb)

60

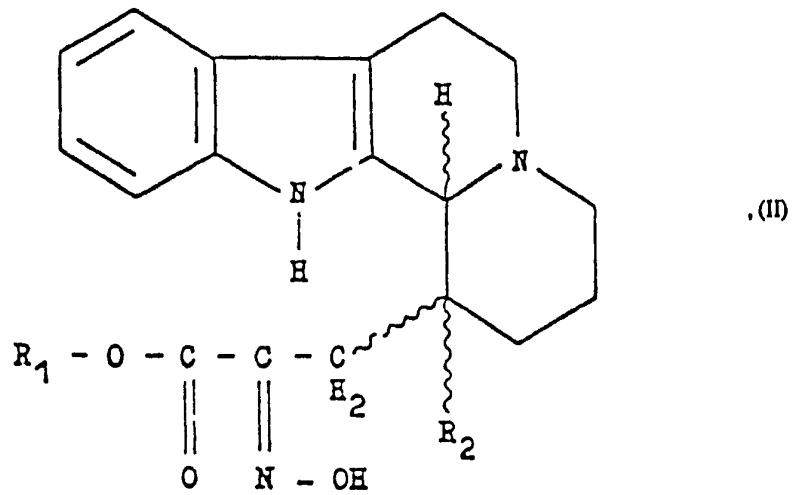
bzw. ein neues racemisches trans-1-[2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel

5

10

15

20



und/oder ein neues, optisch aktives cis-1-[2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel(n)

25

30

35

40

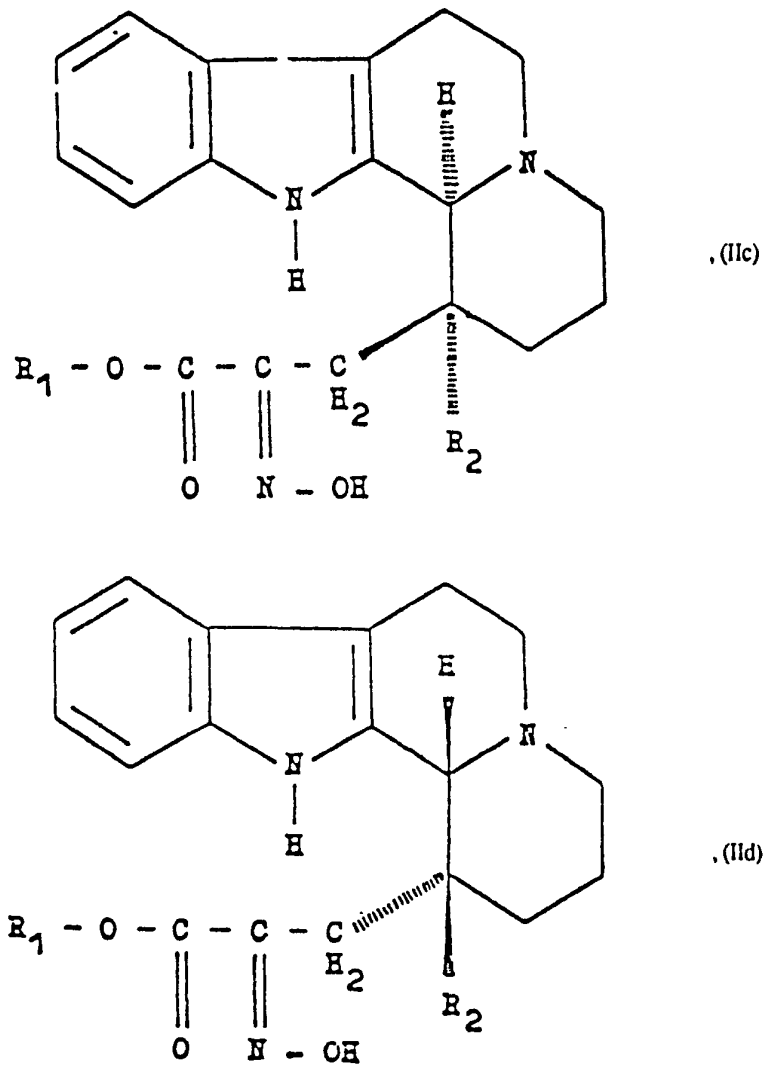
45

und/oder

50

55

60

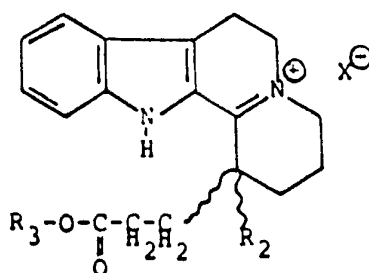


, (IId)

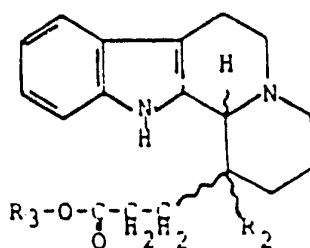
bzw. ein neues racemisches cis-1-[2'-(Alkoxy-carbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel (II) bzw. ein Säureadditionssalz derselben in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einer nicht flüchtigen konzentrierten Säure umgesetzt und gegebenenfalls einen erhaltenen neuen, optisch aktiven trans-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (Ia) umestert und/oder mit einer Säure in ein Säureadditionssalz überführt und/oder ein erhaltenes Säureadditionssalz eines optisch aktiven trans-Apovincaminsäureesters der allgemeinen Formel (Ia) in die entsprechende freie Base oder in ein anderes Salz überführt.

Die Reste  $R_1$  und  $R_2$  der obigen Formeln sind gleich oder verschieden und stehen für Alkyle mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en). Sie können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele dafür sind Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec. Butyl-, tert. Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl- und Isohexylreste, bevorzugt Alkylreste mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatom(en). Für  $R_2$  ist der Äthylrest ganz besonders bevorzugt.

Die neuen Ausgangsprodukte der allgemeinen Formeln (IIa), (IIb), (IIc), (IId) bzw. (II) können beispielsweise aus racemischen oder optisch aktiven 1-[2'-(Alkoxy-carbonyl)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iumderivaten der allgemeinen Formel



bzw. aus racemischen oder optisch aktiven cis-oder trans-2'-(Alkoxy-carbonyl)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen der allgemeinen Formel



worin  $R_2$  wie oben definiert ist,  $R_3$  die gleiche Bedeutung wie  $R_2$  hat oder für einen von  $R_2$  verschiedenen  $C_1$ -bis  $C_6$ -Alkylrest steht,  $X^\ominus$  einen Säurerest oder einen Alkanolatrest mit 1 bis 6 C-Atom(en) bedeutet und die gewellten Linien jeweils eine Alpha oder  $\beta$ -ständige Bindung symbolisieren, hergestellt werden.

Diese Verbindungen sind in der HU-PS 171 660 beschrieben.

Als nicht flüchtige konzentrierte Säuren für die Umsetzung mit den 1-[2'-(Alkoxy-carbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen der allgemeinen Formeln (IIa), (IIb), (IIc), (IId) bzw. (II) können vorteilhaft konzentrierte Mineralsäuren, wie konzentrierte Schwefelsäure, oder aliphatische bzw. aromatische organische Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Dodecylsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Alpha-Naphthylsulfonsäure und/oder  $\beta$ -

Naphthylsulfonsäure, verwendet werden. Als inerte Lösungsmittel für diese Umsetzung können vorteilhaft Alkanole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wie Methanol und/oder Äthanol, und/oder organische aprotische Lösungsmittel, beispielsweise gegebenenfalls durch 1 oder mehr Halogenatom(e) substituierte, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und/oder Chlorbenzol, und/oder ringförmige Äther, wie Dioxan, eingesetzt werden.

Vorteilhaft können mit dem erfindungsgemäßen Verfahren auch optisch aktive, zum Teil neue trans-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formeln (Ia) oder (Ib), worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben definiert sind, hergestellt werden, indem als Ausgangsverbindung eine neue Verbindung der allgemeinen Formeln (IIa) oder (IIb) eingesetzt wird.

Weiters können auch optisch aktive cis-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (Id), worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben definiert sind, hergestellt werden, indem eine neue Verbindung der allgemeinen Formel (IId) als Ausgangsverbindung eingesetzt wird.

Nach einer besonders günstigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden neue Apovincaminsäureester erhalten, wenn Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, in denen  $R_1$  und  $R_2$  für  $C_1$ - bis  $C_4$ -, insbesondere  $C_1$ - bis  $C_2$ -Alkyl stehen.

Die weiter oben bezüglich der 1-[2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizine der allgemeinen Formeln (IIa), (IIb), (IIc), (IId) bzw. (II) für die Alkylreste, für welche  $R_1$  und  $R_2$  stehen, gebrachten Beispiele und Bevorzugungen gelten auch bezüglich der erfindungsgemäß herzustellenden optisch aktiven trans-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formeln (Ia) bzw. (Ib).

Die erfindungsgemäß herstellbaren zum Teil neuen Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) bzw. (Ib) besitzen insbesondere entzündungshemmende und krampfhemmende Wirkungen, Wirkungen auf das Zentralnervensystem, anticholinergische Wirkungen, Antiparkinsonwirkungen sowie Wirkungen gegen Arteriosklerose und können daher als Wirkstoffe - zweckmäßig zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Hilfsstoff - zu Arzneimitteln formuliert werden.

Auch die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren optisch aktiven cis-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (Id) weisen dieselben pharmakologischen Wirkungen auf wie die bekannten optisch aktiven cis-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (Ic). Sie können daher gleichfalls als Wirkstoff(e) bei der Herstellung von Arzneimitteln mit gefäßerweiternder Wirkung - zweckmäßig zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Hilfsstoff - verwendet werden.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele noch näher erläutert.

#### Beispiel 1:

##### (+)-trans-Apovincaminsäureäthylester

Es wurden 4,75 g (0,025 Mol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat mit Toluol bei der Siedetemperatur unter Verwendung eines Marcusson-Aufsatzes unter Atmosphärendruck wasserfrei gemacht und dann wurde die Menge des Toluols auf 70 cm<sup>3</sup> ergänzt. Danach wurden 4,2 g (0,01 Mol) (-)-1Alpha-([2'-(Äthoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)]-äthyl)-1ß-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bAlpha-octahydroindolo[2,3-a]chinolizinhydrochlorid (Fp.: 247 bis 249°C,  $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$  (c = 1, Dimethylformamid)) zugegeben. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch 1,5 h lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, anschließend wurden 30 cm<sup>3</sup> Wasser bei Raumtemperatur zugesetzt und es wurde mit einer wässrigen Ammoniumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 9 alkalisch gemacht. Nach dem Abtrennen der toluolischen Phase wurde diese getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zu einem Öl eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde mit 5 cm<sup>3</sup> Äthanol zum Sieden erhitzt und das ausgeschiedene Material wurde bei 0°C filtriert und getrocknet.

So wurden 3,14 g (90 % d. Th.) (+)-trans-Apovincaminsäureäthylester mit einem Schmelzpunkt von 120 bis 122°C und einem  $[\alpha]_D^{20}$ -Wert von +144,4° (c = 1, Chloroform) erhalten.

#### Beispiel 2:

##### (-)-trans-Apovincaminsäureäthylester

Beispiel 1 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß als Ausgangssubstanz 4,2 g (0,01 Mol) (+)-1ß-([2'-(Äthoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)]-äthyl)-1Alpha-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bß-octahydroindolo[2,3-a]chinolizinhydrochlorid (Fp.: 248 bis 249°C,  $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$  (c = 1, Dimethylformamid)) verwendet wurden.

So wurden 3,18 g (91 % d. Th.) (-)-trans-Apovincaminsäureäthylester mit einem Schmelzpunkt von 121 bis 122°C und einem  $[\alpha]_D^{20}$ -Wert von -147,6° (c = 1, Chloroform) erhalten.

Beispiel 3:

Racemischer trans-Apovincaminsäureäthylester

Beispiel 1 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß als Ausgangssubstanz 4,2 g (0,01 Mol) racemisches trans-1-[[2'-(Äthoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)]-äthyl]-1-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizininhydrochlorid (Fp.: 226 bis 228°C, Zersetzung) verwendet wurden.

So wurden 3,22 g (92 % d. Th.) racemischer trans-Apovincaminsäureäthylester mit einem Schmelzpunkt von 106 bis 108°C und einem  $[\text{Alpha}]_{\text{D}}^{20}$ -Wert von  $\pm 0$  ( $c = 1$ , Chloroform) erhalten.

Beispiel 4:

Racemischer cis-Apovincaminsäureäthylester

Beispiel 1 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß als Ausgangssubstanz 4,2 g (0,01 Mol) aus racemischem cis-1-[[2'-(Äthoxycarbonyl)-äthyl]-1-äthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iumperchlorat erhaltenem racemischem cis-1-[[2'-(Äthoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)]-äthyl]-1-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizininhydrochlorid als Ausgangssubstanz hergestelltes racemisches cis-1-[[2'-(Äthoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)]-äthyl]-1-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizininhydrochlorid eingesetzt wurden.

So wurden 3,22 g (92 % d. Th.) racemischer cis-Apovincaminsäureäthylester mit einem Schmelzpunkt von 122°C und einem  $[\text{Alpha}]_{\text{D}}^{20}$ -Wert von  $\pm 0$  ( $c = 1$ , Chloroform) erhalten.

Beispiel 5:

(+)-cis-Apovincaminsäureäthylester

Beispiel 1 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß als Ausgangssubstanz 4,2 g (0,01 Mol) (-)-1ß-[[2'-(Äthoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)]-äthyl]-1-Alpha-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-Alpha-octahydroindolo[2,3-a]chinolizininhydrochlorid (Fp.: 257 bis 260°C,  $[\text{Alpha}]_{\text{D}}^{20} = -55^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid)) verwendet wurden.

So wurden 3,14 g (90 % d. Th.) (+)-cis-Apovincaminsäureäthylester mit einem Schmelzpunkt von 148 bis 151°C und einem  $[\text{Alpha}]_{\text{D}}^{20}$ -Wert von  $+147^\circ$  ( $c = 1$ , Chloroform) erhalten.

Beispiel 6:

(-)-cis-Apovincaminsäureäthylester

Beispiel 1 wurde mit dem Unterschied wiederholt, daß als Ausgangssubstanz 4,2 g (0,01 Mol) (+) 1Alpha-[[2'-(Äthoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)]-äthyl]-1ß-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bß-octahydroindolo[2,3-a]chinolizininhydrochlorid (Fp.: 258 bis 260°C,  $[\text{Alpha}]_{\text{D}}^{20} = +55^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid)) verwendet wurden.

So wurden 2,52 g (60 % d. Th.) (-)-cis-Apovincaminsäureäthylester mit einem Schmelzpunkt von 148 bis 151°C und einem  $[\text{Alpha}]_{\text{D}}^{20}$ -Wert von  $-145,8^\circ$  ( $c = 1$ , Chloroform) erhalten.

5

PATENTANSPRÜCHE

10

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven trans- und/oder cis-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel(n)

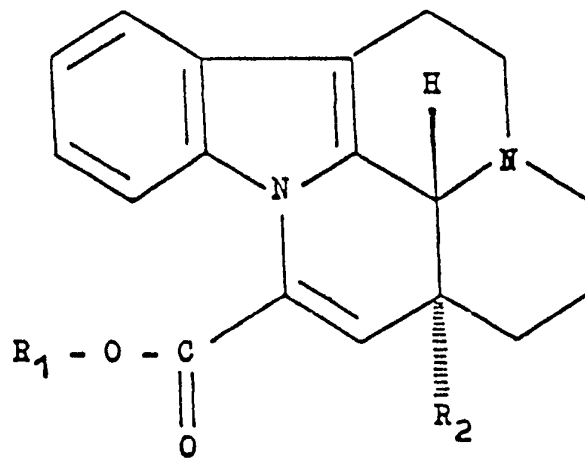
15

20

25

30

35



, (Ia)

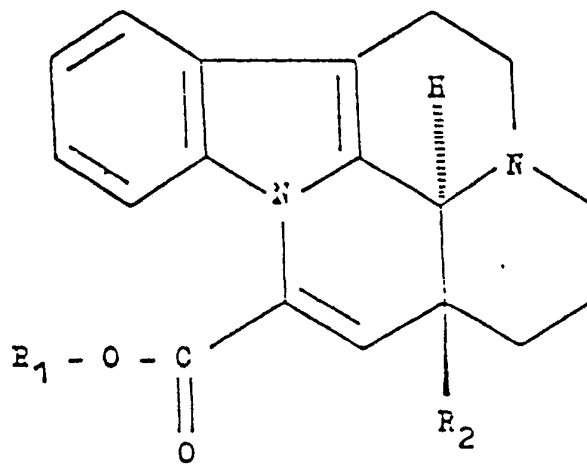
40

45

50

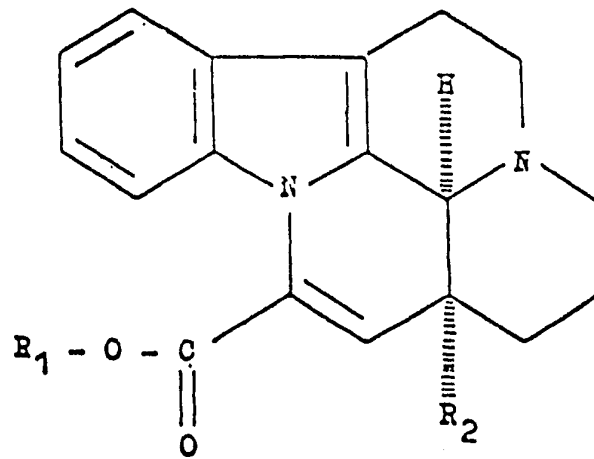
55

60



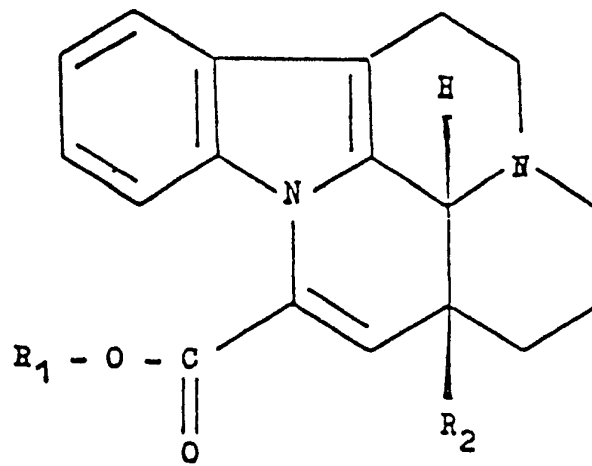
, (Ib)

Nr. 389697



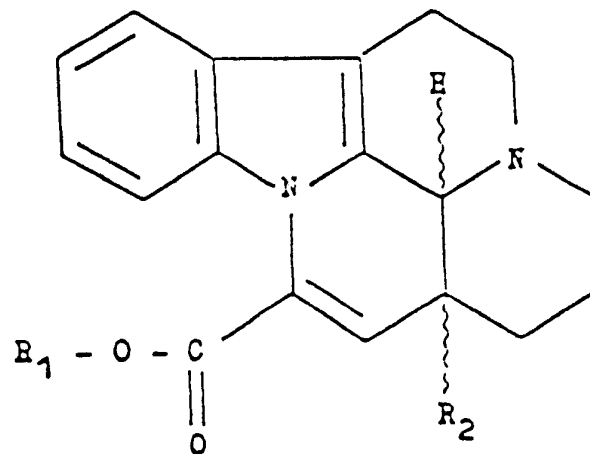
, (Ic)

und/oder



, (Id)

bzw. von racemischen trans- und/oder cis-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel



, (I)

5 worin  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und für  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl stehen, sowie von deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein neues, optisch aktives trans-1-[2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel(n)

10

15

20

25

30

und/oder

35

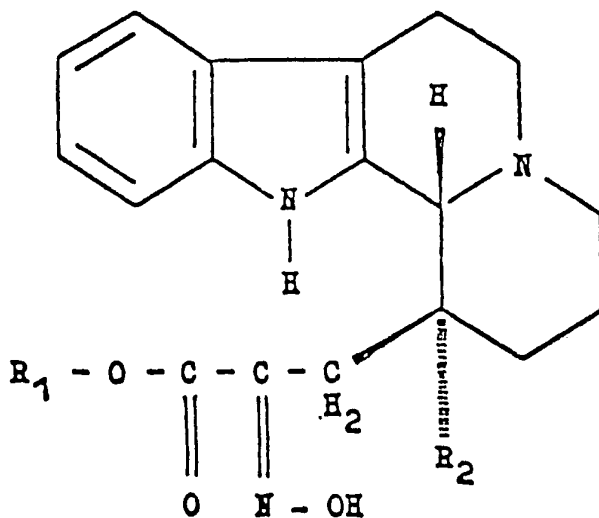
40

45

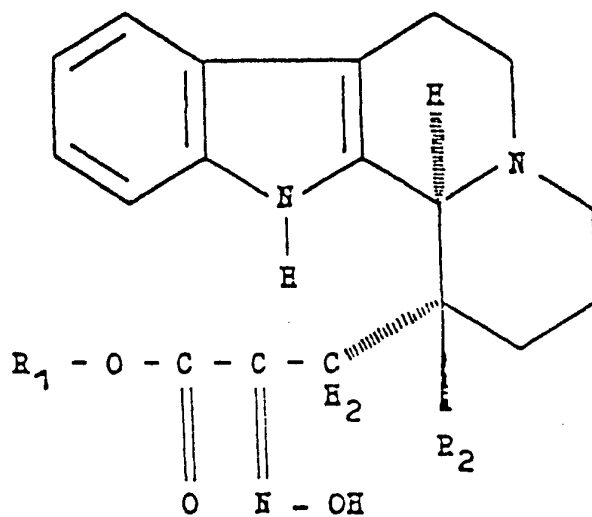
50

55

60



, (IIa)



, (IIb)

bzw. ein neues racemisches trans-1-[2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-

Nr. 389697

octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel

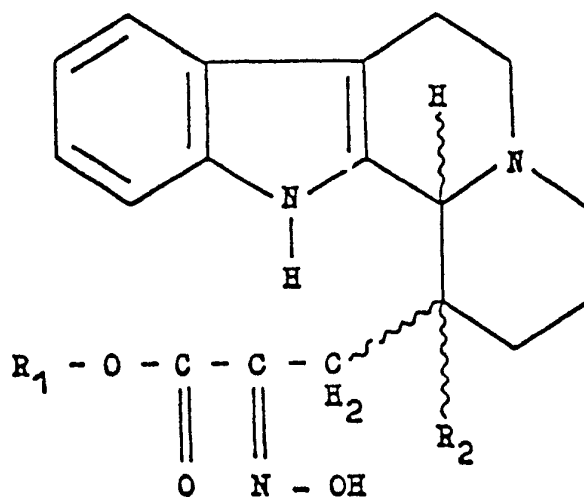
5

10

15

20

25



, (II)

und/oder ein neues, optisch aktives cis-1-[2'-(Alkoxycarbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel(n)

30

35

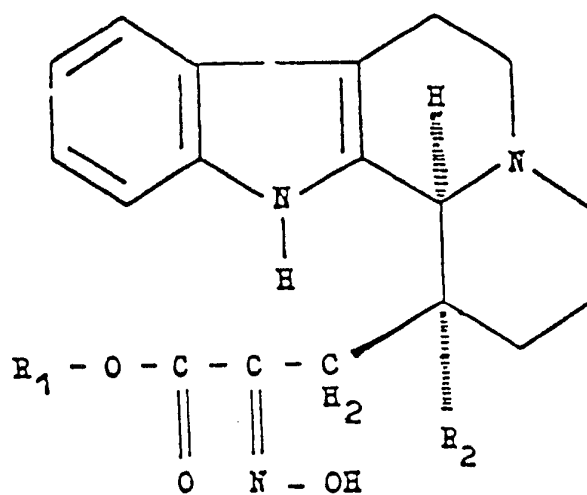
40

45

50

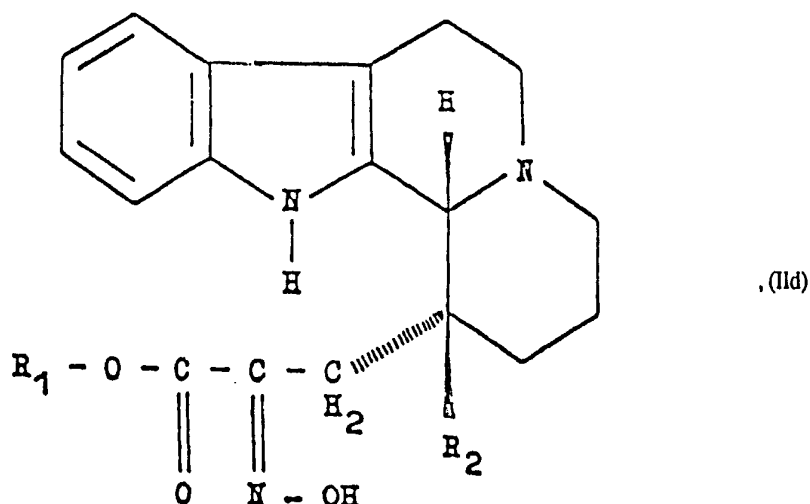
55

60



, (IIc)

und/oder



30 bzw. ein neues racemisches cis-1-[2'-(Alkoxy-carbonyl)-2'-(hydroxyimino)-äthyl]-1-alkyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der allgemeinen Formel (II) bzw. ein Säureadditionssalz derselben in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einer nicht flüchtigen konzentrierten Säure umgesetzt und gegebenenfalls einen erhaltenen neuen, optisch aktiven trans-Apovincaminsäureester der allgemeinen Formel (Ia) umestert und/oder mit einer Säure in ein Säureadditionssalz überführt und/oder ein erhaltenes Säureadditionssalz eines optisch aktiven trans-Apovincaminsäureesters der allgemeinen Formel (Ia) in die entsprechende freie Base oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von optisch aktiven, zum Teil neuen trans-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formeln (Ia) oder (Ib), worin  $R_1$  und  $R_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsverbindung eine neue Verbindung der allgemeinen Formeln (IIa) oder (IIb) einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von optisch aktiven cis-Apovincaminsäureestern der allgemeinen Formel (Id), worin  $R_1$  und  $R_2$  wie im Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man eine neue Verbindung der allgemeinen Formel (IIId) als Ausgangsverbindung einsetzt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 und 3 zur Herstellung von neuen Apovincaminsäureestern, dadurch gekennzeichnet, daß Ausgangsverbindungen, in denen  $R_1$  und  $R_2$  für  $C_1$ - bis  $C_4$ -, insbesondere für  $C_1$ - bis  $C_2$ -Alkyl stehen, eingesetzt werden.