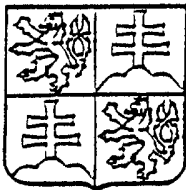


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02047-92

(13) A3

(22) 30.06.92

(32) 30.10.91, 31.10.90

(31) 91HU/9100046, 90HU/6952

(33) WO, HU

(40) 14.10.92

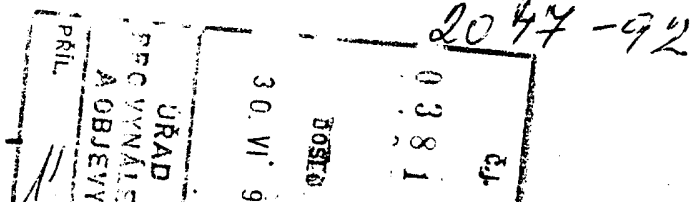
5(51) C 07 D 471/14,
A 61 K 31/435
//(C 07 D 471/14,
221:00,
209:00)

(71) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, HU

(72) Kreidl János, Budapest, HU; Czibula László, Budapest, HU; Visky György, Budapest, HU; Farkas Mária, Budapest, HU; Deutsch Ida, Budapest, HU; Brill Judit, Budapest, HU; Nógrádi Katalin, Budapest, HU;

(54) Způsob přípravy 1beta-ethyl-1alfa-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12balfa-oktahydro-indolo [2,3-a] chinolizinu a nových meziproduktů

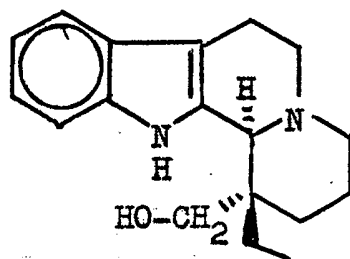
(57) Nový způsob přípravy (-)-1b-ethyl-1a-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-indolo [2,3-a] chinolizinu vzorce I a nové meziprodukty, které byly získány v tomto postupu. Sloučenina vzorce I připravená postupem podle tohoto vynálezu má periferní vasodilatační účinek.



Způsob přípravy 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu a nových meziproduktů

Oblast techniky

Tento vynález se týká nového způsobu přípravy 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu a nových meziproduktů. Podrobněji se tento vynález týká přípravy (-)-1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu obecného vzorce I



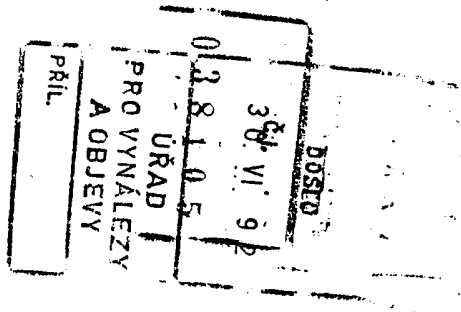
(I),

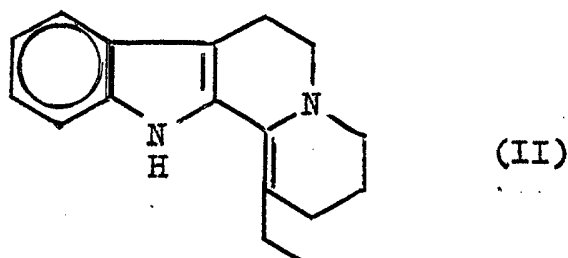
a nových meziproduktů, které se získávají podle tohoto postupu.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina obecného vzorce I, která má periferní vasodilatační účinnost, je dobře známa. Její příprava a lékařský účinek byly ~~objeveny~~ ^{popsány} v anglickém patentovém spisu č. 2 174 701.

Racemické 1-ethyl-1-(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinov α deriváty, které se používají jako výchozí materiály v postupu popsaném v anglickém patentovém spisu č. 2 174 701, se mohou připravovat podle způsobu, který je uveden v anglickém patentovém spisu č. 1 499 546, podle kterého se nechá zreagovat 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce II

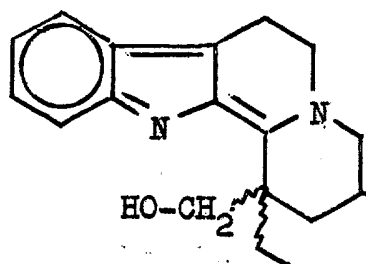




s formaldehydem, který se používá ve velkém nadbytku. V tomto případě se získá racemická forma sloučeniny obecného vzorce I. Jak je to popsáno v anglickém patentovém spisu č. 2 174 701, terapeuticky ^{účinný} ~~efektivní~~ β -ethyl-derivát vzorce I se může připravit acylací shora uvedené racemické sloučeniny, potom se rozštěpí takto získaná acylovaná sloučenina, načež se deacetyluje oddělená β -forma ve čtyřech reakčních stupních. Výtěžek farmaceuticky neúčinného α -ethyl-derivátu odděleného ve štěpícím stupni je pouze asi 25 %, vypočteno vzhledem k výchozímu hexahydro-indolo[2,3-a]-chinolizinů vzorce II, pokud se bere v úvahu výtěžek popsany v příkladech 1 a 2 v anglickém patentovém spisu č. 1 499 546 a v příkladech 1 a 2 anglického patentového patentového spisu č. 2 174 701.

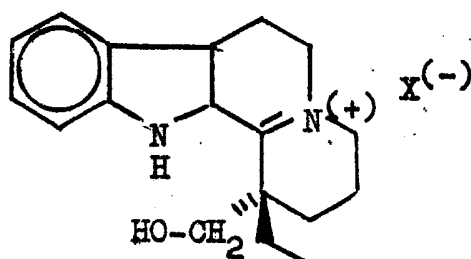
Předmětem tohoto vynálezu je vypracování racionální syntetické cesty, podle které se výchozí 1-ethyl-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce II může převést na odpovídající β -ethyl-derivát jednodušším způsobem a s dobrou účinností. Popřípadě se α -ethyl-derivát, který je odpadním produktem v tomto procesu, může znovu recyklovat na začátek této syntetické cesty.

Během našich pokusů vypracovat tuto racionální syntetickou cestu, jsme překvapivě objevili, že reakcí 1-ethyl-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizinů vzorce II s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu nebo s jeho polymerní formou se získá racemický 1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce III



(III)

nová sloučenina, ze které lze připravit cílovou sloučeninu dvěma různými způsoby jednoduše redukcí nové indolo-chinoliziniové soli obecného vzorce IV



(IV),

v němž X^- znamená zbytek opticky aktivní aminokyseliny, která se tak získá buď

- a) po reakci se štěpícím činidlem v množství menším než je ekvimolární množství nebo
- b) po reakci se štěpícím činidlem v množství větším než je ekvimolární množství.

Jako štěpící činidlo se používá opticky aktivní kyselina. Takové kyseliny jsou dobře známé odborníkům.

Podstata vynálezu

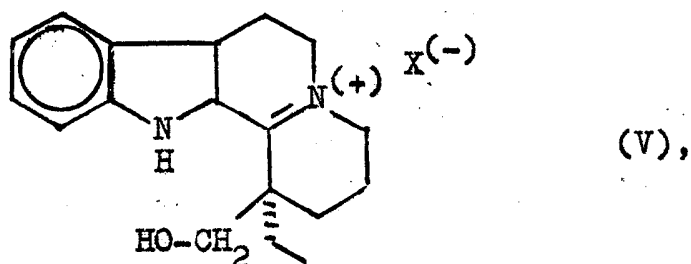
Podle tohoto vynálezu se získává způsob přípravy (-)-1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 α -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu vzorce I. Tento způsob se vyznačuje tím, že

- 1) nechá se zreagovat 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce II s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu nebo s jeho polymerizní formou a po izolaci, jestliže je žádoucí, nový získaný racemický 1-ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chino-

lizin vzorce III

a) se zpracuje se štěpícím činidlem v množství menším než je ekvimolární množství a získaná nová 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IV se zredukuje nebo

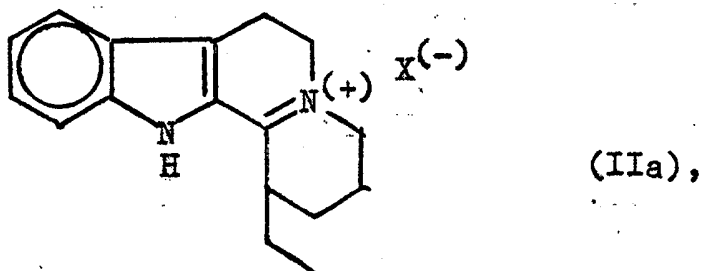
b) se zpracuje se štěpícím činidlem v množství větším než je ekvimolární množství, potom se prý diastereoisomerních solí obecných vzorců IV a V



v němž X^{-} znamená jak shora uvedeno, oddělí a získaná nová 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IV se zredukuje na sloučeninu vzorce I, a, jestliže je to žádoucí, získaná nová 1 α -ethyl-1 β -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce V se převádí na výchozí sloučeninu vzorce II reakcí s hydroxidem alkalického kovu, nebo

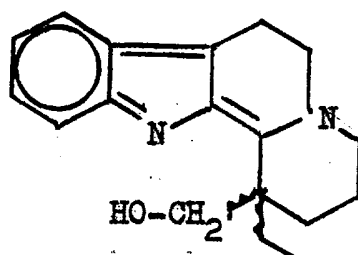
2) se nechá zreagovat 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin obecného vzorce II s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu nebo s jeho polymerní formou a se štěpícím činidlem v množství menším než ekvimolární množství, potom se nová 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IV zredukuje na sloučeninu vzorce I, nebo

3) se nechá zreagovat 1-ethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IIa



v němž X znamená jak shora uvedeno, s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu v přítomnosti báze. Zredukuje se takto získaná nová 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IV, v němž X⁻ znamená jak shora uvedeno a popřípadě se uvolní volná báze vzorce I.

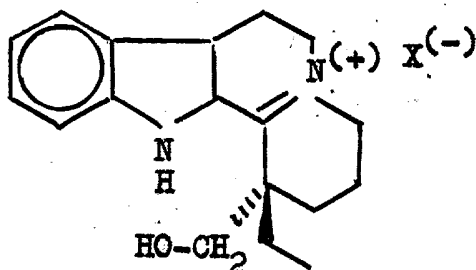
Dále se získává nová sloučenina vzorce III



(III),

tj. 1-ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin.

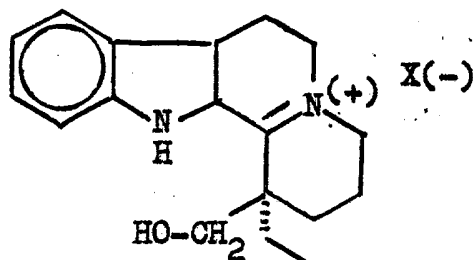
Získává se také nová sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

v němž X⁻ znamená jak shora uvedeno.

Rovněž se získává sloučenina obecného vzorce V



(V),

v němž X znamená jak shora uvedeno.

Výchozí sloučenina vzorce II se nechá zreagovat s asi ekvimolárním množstvím, s výhodou s 0,9 až 1,1 molu, formaldehydu nebo s jeho polymerní formou, např. ^{poly}formaldehydem, za teploty blízké teplotě místnosti. Paraformaldehyd se přidá k roztoku sloučeniny vzorce II (výchozí sloučenina) v protickém nebo dipolárním aprotickém rozpouštědle nebo v jejich směsi. Takto získaná nová racemická sloučenina vzorce III se nechá zreagovat po izolaci, nebo s výhodou bez izolace, se štěpícím činidlem, které se použije v množství menším než je ekvimolární množství podle varianty 1a), čímž se získá sůl nového 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizinu obecného vzorce IV vytvořená se štěpícím činidlem, ze které se cílová sloučenina získává redukcí a potom popřípadě uvolněním volné báze.

Shora uvedená reakce s formaldehydem a zpracování se štěpícím činidlem se provádí za teploty blízké teplotě místnosti v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako je například aceton, methylethylketon, methylišopropylketon, acetonitril, dimethylformamid, s výhodou aceton, nebo v protickém rozpouštědle, jako je například methanol, ethanol, propanol, isopropanol, s výhodou isopropanol, nebo ve směsi těchto dvou typů rozpouštědel, s výhodou v acetonu obsahujícím ethanol nebo isopropanol.

Štěpení nové sloučeniny vzorce III se provádí s opticky aktivní kyselinou, s výhodou s (-)-L-dibenzolyl-vinnou kyselinou.

Redukce nové sloučeniny obecného vzorce IV se může provádět známým způsobem chemickým redukčním činidlem, jako je například hydridoboritan sodný, nebo katalytickou hydrogenací s použitím katalyzátoru, s výhodou paladia na uhlí. Jestliže se redukce provádí chemickým redukčním činidlem v rozpouštědle mísitelném s vodou, jako je například ethanol nebo methanol, cílová sloučenina obecného vzorce I se z reakční směsi vysráží přidáním vody. Jestliže se redukce provádí katalytickou hydrogenací, cílová sloučenina se izoluje po uvolnění volné báze. Uvolnění volné báze se provádí

známým způsobem přidáním anorganické báze, jako je například hydroxid alkalického kovu nebo hydroxid amonný.

Postupem podle shora uvedeného způsobu se získá sloučenina obecného vzorce IV z výchozí sloučeniny vzorce III ve velmi dobrém výtěžku blízko 90 %, ze které se cílová β -ethyl-sloučenina vzorce I získá shora popsanou redukcí. Tímto způsobem se může výchozí sloučenina vzorce II převést na cílovou sloučeninu vzorce I ve výtěžku vyšším než 80 % (vypočteno například na základě výtěžků z příkladu 13 a z příkladu 8). Při srovnání počtu reakčních stupňů a výtěžků způsobu podle anglické ^{no} patentového spisu č. 2 174 701 ukazují tyto výsledky na mimořádné výhody způsobu podle tohoto vynálezu.

Podle varinaty 1b) se nová racemická sloučenina vzorce III získávána ve výchozí reakci rozštěpí štěpícím činidlem použitým v množství větším než je ekvimolární množství. V tomto případě se rozštěpení provádí ve vhodně vybraném štěpícím systému, jako je například kyselina D-vinná ve vodě nebo L-dibenzoyl-vinná kyselina v aprotické dipolárním rozpouštědle, jako je například aceton, za teploty blízké teplotě místnosti. Jestliže se používá druhý z uvedených systémů, může se drahá L-dibenzoyl-vinná kyselina s výhodou nahradit levnější kyselinou, jako je například kyselina octová, v ekvimolárním množství asi 0,5.

Výchozí sloučenina vzorce II se může opětovně získat z nové 1α -ethyl- 1β -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iové soli obecného vzorce V, která byla získána při dělení, zpracováním s vhodně vybranou bází, i když by se redukcí této soli mohl získat terapeuticky neefektivní stereoisomer. Bazická reakce se může provádět s organickou bází, jako je například triethylamin nebo dialkylanilin, nebo s anorganickou bází, jako je například amoniak nebo hydroxid alkalického kovu, s výhodou v heterogenním fázovém systému obsahujícím vodnou bazi a s vodou nemísitelné organické rozpouštědlo, jako je například chlo-

rovaný alifatický nebo aromatický uhlovodík, například dichlormethan, chloroform, dichlorethan a chlorbenzen, nebo aromatický uhlovodík, například benzen, toluen a xylén. Jako vodná báze se s výhodou používá roztok hydroxidu sodného. Reakce se s výhodou provádí za teploty nepřevyšující 40 °C po dobu třiceti až šedesáti minut.

Jestliže je to žádoucí, získaná sloučenina vzorce II ve formě adiční soli s kyslinou, jako je například chloristan, šťavelan nebo (-)-L-dibenzolyl-vínan, se opětovně použije jako výchozí materiál pro přípravu terapeuticky efektivního β -ethyl-derivátu.

Význam postupu podle varianty 1b) proti objevu anglického patentového spisu č. 2 174 701 spočívá ve skutečnosti, že se vůbec neprodukuje odpadní terapeuticky neefektivní stereoisomer, protože odpovídající nevýhodný stereoisomer obecného vzorce V získaný při syntéze jako vedlejší produkt se převede na sloučeninu vzorce II, která se používá jako výchozí sloučenina.

Využití výchozího hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu vzorce II je tedy asi 60 až 70 % počítáno na konečný produkt.

Postupem podle varianty 2) se výchozí sloučenina vzorce II nechá zreagovat s téměř ekvimolárním množstvím paraformaldehydu ve vhodně vybraném rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel v přítomnosti štěpícího činidla používaného v množství menším než je ekvimolární množství, vypočteno na množství výchozí sloučeniny vzorce II, s výhodou (-)-L-dibenzoylvinné kyseliny. Sloučenina obecného vzorce IV vykristaluje z reakční směsi v jednom reakčním stupni během reakční doby několika hodin ve velmi dobrém výtěžku téměř 80 %, v optické čistotě téměř 100 %.

Postupem podle varianty 3) se může postupovat také tak, že se nechá reagovat sůl výchozí sloučeniny vzorce II s opticky aktivní kyselinou, s výhodou (1-ethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-ium)₂-(-)-L-dibenz-

zoyl-tartarát, tj. sloučenina obecného vzorce IIa, ve vhodné vybraném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel s téměř ekvimolárním množstvím formaldehydu v přítomnosti 0,01 až 0,10 ekvimolárního množství vhodně vybrané baze, jako je například výchozí sloučenina samotná nebo triethylamin, s výhodou sloučenina vzorce II. Získá se tak sloučenina obecného vzorce IV v krystalické formě po míchání reakční směsi po dobu několika hodin ve výtěžku a v čistotě jak shora uvedeno.

Podle této varianty se štěpicí činidlo zavádí do reakční směsi ve formě soli s výchozí sloučeninou vzorce II.

Jako rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel používaná v této variantě 2) a 3) se mohou používat stejná rozpouštědla a stejné směsi rozpouštědel jako je shora uvedeno ve variantě 1).

Reakce se štěpicím činidlem popsaná ve variantách 1a), 2) a 3) vede k asymetrické transformaci založené na následujícím: jestliže se sloučenina vzorce II nechá zreagovat s ekvimolárním množstvím formaldehydu, vytvoří se "racemický adukt" vzorce III. Tento racemický adukt vzorce III je v dynamické rovnováze se sloučeninou vzorce II. Jestliže se přidá ^{méně než} ekvimolární množství štěpicího činidla k této rovnovážné směsi, ve výhodném případě, jedna z diastereoisomerních solí racemického aduktu vzorce III vykrystaluje a druhá stereomerní sůl zbývající v roztoku bude racemická díky shora popsanému dynamickému rovnovážnému procesu. Tato rovnováha existuje pouze v bazické formě a tudíž je nutný nepatrný nadbytek baze vzhledem k použité štěpicí kyselině.

Shrnutím výhod variant 1), 2) a 3) podle tohoto vynálezu ve srovnání s postupem, který je popsán v anglickém patentovém spisu č. 2 174 701, lze konstatovat, že cílovou sloučeninu lze připravit ve dvou reakčních stupních místo ve čtyřech a s významně vyššími výtěžky. Jestliže se provádí postup podle varianty 1b), získá se terapeuticky efektivní β -ethyl-sloučenina ve velmi dobrých výtěžcích a může se používat terapeuticky neefektivní antipod, který byl dříve odpadem.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II a IIa jsou známé sloučeniny [Wenkert E. a spol.: J. Amer. Chem. Soc. 87, 1580 (1965).1.

Tento vynález je podrobněji objasněn na následujících neomezujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(+)-1-Ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin (sloučenina vzorce III)

37,8 g (0,15 molu) 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu se rozpustí ve 100 ml acetonu. Přidá se 5 g para formaldehydu a směs se míchá za teploty místnosti jednu a půl hodiny. Ke směsi se pak přidá 50 ml destilované vody během 15 minut a v míchání se pokračuje další hodinu při 0 °C. Získá se vysrážená titulní sloučenina ve formě oranžově zabarvených krystalů, která se odsaje a promyje dvěma dávkami celkem 20 ml acetonu při 0 °C. Hmotnost: 34,13 g (výtěžek 80,7 %), teplota tání 111 až 113 °C.

Příklad 2

a) (-)-1 α -Ethyl-1 β -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-ium-(+)-D-tartarát (sloučenina obecného vzorce V)

8,6 g (0,0573 molů) (A)-D-vinné kyseliny se rozpustí ve 160 ml destilované vody. K tomuto roztoku se přidá 16,1 g (0,057 molu) (+)-1-ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu, který se připraví jako v příkladu 1. Tato směs se míchá za teploty místnosti deset minut. Získá se tak homogenní roztok. Tento roztok se zfiltruje celitem, jestliže je to nutné, a nechá se stát dvě hodiny. Vysrážený krystalický produkt (titulní sloučenina) se odfiltruje, promyje ve dvou částech celkem 10 ml acetonu a zváží (10,2 g). teplota tání 103 až 105 °C, výtěžek 82,7 %, $[\alpha]_D^{20}$ - 81,7 ° (c = 1, methanol).

(b) (+)-1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium-(+)-D-tartarátu (sloučenina obecného vzorce IV)

Vodné matečné louhy, které se získají jak je popsáno pod bodem a), se ochladí na 10 °C a nechají se stát 24 hodin. Vysrážená sloučenina, která se tak získá ve formě krystalů, se odfiltruje, promyje se dvě ^{ma} dávkami celkem 10 ml acetonu a odváží. Hmotnost: 7,2 g, teplota tání 136 až 139 °C, výtěžek: 58,4 %, $[\alpha]_D^{20} + 117^\circ$ (c = 1, methanol).

Příklad 3

(-)-[1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂ -(-)-L-dibenzoyltartarát (sloučenina obecného vzorce IV)

14,1 g (0,05 molu) (+)-1-ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-alchinolizin, připraveného podle příkladu 1, se suspenduje v 50 ml acetonu. Potom se za míchání přidá roztok 2 g kyseliny octové a 8,5 g (0,0226 molu) monohydrátu (-)-L-dibenzoyl-vinné kyseliny ve 30 ml methanolu. Tato směs se míchá tři hodiny, zfiltruje se při 20 °C a pak se promyje acetonem. Získá se tak titulní sloučenina ve formě krystalů. Hmotnost 10 g, teplota tání 172 až 174 °C, $[\alpha]_D^{20} - 83,2^\circ$ (c = 1, dimethylformamid), obsah baze: 59,3 % titrací kyselinou chloristou. Výtěžek je 84,1 %, počítáno na obsah báze.

Příklad 4

(-)-[1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂ -(-)-L-dibenzoyl-tartarát (sloučenina obecného vzorce IV)

37,8 g (0,15 molu) 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-alchinolizin se rozpustí ve 100 ml acetonu. K tomuto roztoku se přidá 5,2 g paraformaldehydu a směs se míchá jednu hodinu a půl za teploty místnosti. Potom se ke směsi přidá 50 ml acetonu, roztok 6 g kyseliny octové a 28 g (0,0745 molu) monohydrátu (-)-L-dibenzoylvinné ky-

seliny ve 100 ml methanolu. Tato směs se míchá tři hodiny. Vysrážený krystalický produkt se odfiltruje při 20 °C a promyje se acetonem. Hmotnost: 28 g, teplota tání: 171 až 173 °C, $[\alpha]_D^{20} = 82,7^\circ$ (c = 1, dimethylformamid), obsah baze: 59,2 % podle titrace kyselinou chloristou. Výtěžek 78,37 %, vypočteno jako obsah baze.

Příklad 5

1-Ethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo-[2,3-alchinolizin-5-ium-chloristan (sloučenina vzorce II, sůl)

21,6 g (-)-1 α -ethyl-1 β -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium-(+)-D-tartarátu připraveného v příkladu 2a) se suspenduje ve směsi 100 ml vody a 100 ml dichlormethanu. K této směsi se za intenzivního míchání přidá 12 ml koncentrovaného vodného amoniaku a v míchání se pokračuje 15 minut. Potom se přidá 10 ml 25% vodného roztoku hydroxidu sodného a v intenzivním míchání se pokračuje dalších patnáct minut. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 30 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, odfiltrují se od sušícího činidla a odpaří. Odparek se rozpustí ve 40 ml methanolu, okyselí se na pH 1 až 2 60% vodným roztokem kyseliny chloristé. Takto získaná vysrážená titulní sloučenina ve formě krystalů se odfiltruje při 0 °C, promyje se dvěma dávkami celkem 10 ml studeného methanolu a odváží. Hmotnost: 14,95 g (výtěžek 85 %). Teplota tání: 178 až 180 °C.

Příklad 6

[1-Ethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂-(+)-L-dibenzoyltartarát (sloučenina vzorce II, sůl)

Postupuje se stejným způsobem jako je shora popsáno v příkladu 5 s tím rozdílem, že odparek bez rozpouštědla se rozpustí v 60 ml acetonu, k roztoku se přidá 9,45 g monohydrátu (-)-L-dibenzoyl-vinné kyseliny a výsledný roztok se míchá patnáct minut pod zpětným chladičem. Titulní sloučenina,

která se získá ve formě krystalů, se odfiltruje při 10 °C a promyje se dvěma podíly celkem 10 ml acetonu. Hmotnost: 17,3 g (výtěžek 80 %), teplota tání 128 až 132 °C.

Příklad 7

1-Ethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-ium-chloristan (sloučenina vzorce I^I, sůl)

Matečné louhy, které obsahují aceton a methanol, které byly získány v příkladu 11, se odpaří ve vakuu. Za míchání se k nim přidá 70 ml dichlormethanu a 100 ml vody, dále pak 10 ml koncentrovaného vodného amoniaku a 8 ml 25% vodného roztoku hydroxidu sodného. Po půlhodinovém míchání se organická fáze oddělí, vodná fáze se extrahuje dvěma podíly celkem 30 ml dichlormethanu, spojené extrakty se odpaří, k odparku se přidá 20 ml methanolu a takto získaný roztok se okyslí přidáním 60% vodného roztoku kyseliny chloristé na pH 1 až 2. Vysrážený titulní produkt se odfiltruje při 0 °C a promyje se ve dvou podílech celkem 10 ml studeného methanolu. Hmotnost: 12,33 g (výtěžek 87 %), teplota tání 178 až 180 °C.

Ze získané soli se odpovídající volná base, tj. 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin, ve formě roztoku, v organickém rozpouštědle snadno připraví roztrpáním mezi fáze s vodou nemísitelného organického rozpouštědla, jako je například dichlormethan nebo chloroform, a vody za pomoci silné base.

Způsob, který je popsán v tomto případě, je vhodný také pro zpracování matečných louhů získaných v příkladech 2, 3, 4, 10 a 12.

Příklad 8

(-)-18-Ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12α-oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizin (sloučenina vzorce I)

47,63 g (-)-[18-ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-

hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarátu, který se připraví jako v příkladu 13, s obsahem base 59,2 %, se suspenduje v 800 ml methanolu. Potom se k této suspensi za míchání přidá 6,5 g hydridoboritanu sodného po malých dávkách dokud se roztok neodbarví. Tato směs se zahustí na jednu třetinu svého původního objemu ve vakuu. Přidá se k ní 800 ml vody. Vysrážená bílá látka se odfiltruje, promyje se do neutrální reakce vodou a vysuší se ve vakuovém exikátoru. Hmotnost: 27,8 g (výtěžek 98 %), teplota tání: 228 až 230 °C, $[\alpha]_D^{20} = 108,4^\circ$ (c = 1, dimethylformamid).

Příklad 9

(-)-1β-Ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahydro-indolo[2,3-alchinolizin (sloučenina vzorce I)

4,3 g (+)-1β-ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium-(+)-D-tartarátu, který se připraví jako v příkladu 2b), se suspenduje v 70 ml methanolu. K suspensi se přidá celkem 0,7 g hydridoboritanu sodného v malých množstvích za teploty 20 °C, při čemž se roztok odbarvuje. Potom se ke směsi přidá 300 ml vody, vysrážená látka se odfiltruje a promyje se do neutrální reakce vodou. Hmotnost: 2,74 g (výtěžek 97 %), teplota tání 228 až 230 °C, $[\alpha]_D^{20} = 108,7^\circ$ (c = 1, dimethylformamid).

Příklad 10

(-)-1β-Ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahydro-indolo[2,3-alchinolizin (sloučenina vzorce I)

10 g (-)-1β-ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarátu (obsah base: 59,3 %) se suspenduje ve směsi 40 ml dimethylformamidu a 40 ml methanolu. Přidá se 1 ml ledové kyseliny octové a 0,5 g 10% paladia na uhlí, a tato směs se hydrogenuje vodíkem dokud se nezastaví pohlcování vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se dvakrát promyje celkem 10 ml methanolu, methanol se odstraní za atmosferického tlaku a odparek se vlije pomalu do směsi

3 ml koncentrovaného vodného amoniaku a 120 ml vody za nintenzivního míchání. Vysrážená látka vážila 5,75 g (97 % výtěžku), po odfiltrování a promytí vodou do neutrální reakce. Takto získaný produkt ^{13/}vykrytalovat z dimethylformamidu. Jeho teplota tání byla 228 až 230 °C, $[\alpha]_D^{20} = 108,4^\circ$ (c = 1, dimethylformamid).

Příklad 11

(-)-[1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarát (sloučenina obecného vzorce IV)

14,1 g (0,5 molu) (+)-1-ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-alchinolizinu, připraveného podle příkladu 1, se suspenduje v 50 ml acetonu. K tomuto roztoku se přidá 8,5 g (0,226 molu) monohydrátu (-)-L-dibenzoyl-vinné kyseliny ve 20 ml methanolu. Směs se míchá za teploty místnosti deset hodin, odfiltruje se při 20 °C, vysrážená titulní sloučenina získaná ve formě krystalů se promyje dvěma dávkami celkem 20 ml směsi acetonu s methanolem v poměru 5 : 2 a vysuší. Hmotnost: 18,7 g, teplota tání: 170 až 172 °C, $[\alpha]_D^{20} = 60,4^\circ$ (c = 1, dimethylformamid). Obsah báze byl 59,2 % podle titrace kyselinou chloristou. Výtěžek je 78,5 %, vypočteno jako obsah báze. Matečné louhy se mohou zpracovat postupem, který je popsán v příkladu 7.

Příklad 12

(-)-[1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarát (sloučenina obecného vzorce IV)

37,8 g (0,15 molu) 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-alchinolizinu se rozpustí ve 100 ml acetonu. K tomuto roztoku se přidá 5,2 g (0,173 molu) paraformaldehydu a směs se míchá jednu a půl hodiny za teploty místnosti. Potom se přidá 50 ml acetonu a roztok 26 g (0,069 molu) monohydrátu (-)-L-dibenzoyl-vinné kyseliny v 60 ml methanolu. Směs se pak míchá 16 hodin. Titulní produkt získaný ve formě krystalů se odfiltruje při 20 °C, promyje se dvěma

dávkami celkem 60 ml směsi acetonu s methanolem v poměru 5 : 2 a vysuší. Hmotnost: 52,5 g, teplota tání 170 až 172 °C, $[\alpha]_D^{20} - 79,7^\circ$ ($c = 1$, dimethylformamid). Obsah baze podle titrace kyselinou chloristou byl 58 %. Výtěžek byl 73 %, vztaženo na obsah baze.

Příklad 13

(-)-[1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-*a*]chinolizin-5-ium]₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarát (sloučenina obecného vzorce IV)

37,8 g (0,15 molu) 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizinu se nechá reagovat s 5,4 g (0,18 molu) paraformaldehydu ve 100 ml acetonu při 20 °C jednu hodinu. Potom se ke směsi přidá roztok 26 g (0,069 molu) monohydrátu (-)-L-dibenzoyl-vinné kyseliny ve 100 ml ethanolu. Směs se míchá deset hodin při 20 °C. Vysrážený titulní produkt se odfiltruje, promyje se dvěma dávkami celkem 50 ml ethanolu. Hmotnost: 61 g, teplota tání 170 až 172 °C, $[\alpha]_D^{20} - 74,1^\circ$ ($c = 1$, dimethylformamid). Obsah baze byl 57,6 %, výtěžek 89 %, vztaženo na obsah baze.

Příklad 14

(-)-[1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-*a*]chinolizin-5-ium]₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarát (sloučenina obecného vzorce IV)

Postupuje se podle postupu, který je popsán v příkladu 12 s tím, že se stejná množství 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizinu, paraformaldehydu a (-)-L-dibenzoyl-vinné kyseliny současně přidají do 150 ml acetonitrilu. Získaná směs se míchá 24 hodin při 20 °C. Postupem podle příkladu 13 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 80 % (54,8 g).

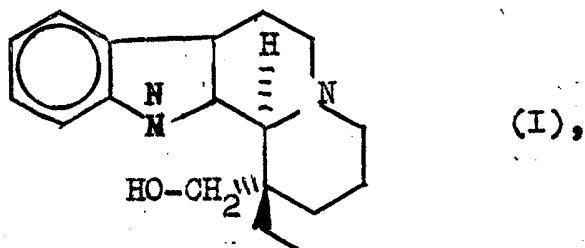
Příklad 15

(-)-[1 β -Ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-ium]₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarát
(sloučenina obecného vzorce IV)

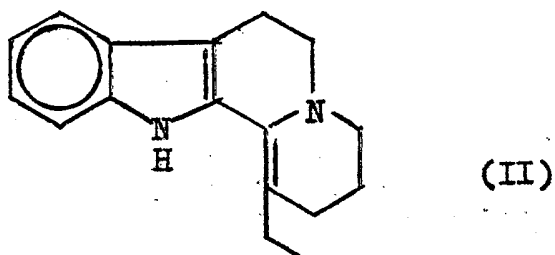
17,3 g (1-ethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo-
[2,3-alchinolizin-5-ium)₂-(-)-L-dibenzoyl-tartarátu a 1,35 g
paraformaldehydu se suspenduje ve směsi 160 ml acetonitrilu
a 10 ml methanolu. K této směsi se přidá 0,4 g triethylami-
nu a směs se míchá 24 hodiny za teploty místnosti. Z reakční
směsi se odfiltruje titulní produkt jako krystaly, které se
promyjí dvě dávkami celkem 10 ml methanolu a vysuší. Hmot-
nost krystalů byla 14,4 g, výtěžek 78 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

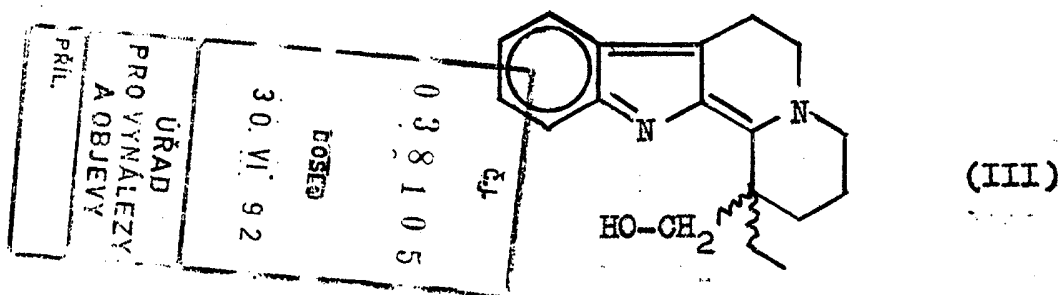
1. Způsob přípravy (-)-1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu vzorce I



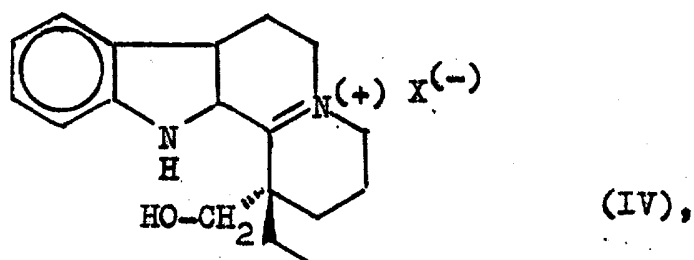
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce II



nechá zreagovat s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu nebo s jeho polymerní formou a po izolaci, jestliže je to žádoucí, se získaný nový racemický 1-ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce III

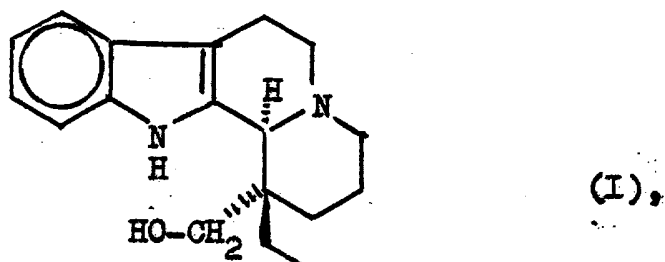


nechá zreagovat se štěpicím činidlem v množství menším než je ekvimolární množsžfvi, takto získaná nová 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IV

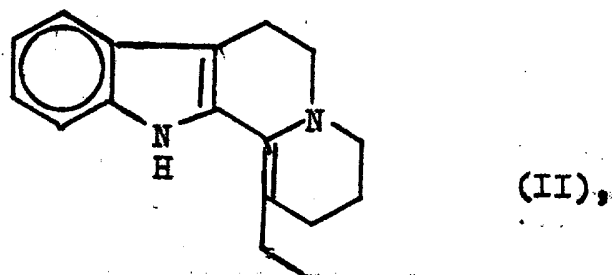


v němž X^{-} znamená zbytek opticky aktivní aminokyseliny, se zredukuje a, jestliže je to žádoucí, uvolní se volná báze vzorce I.

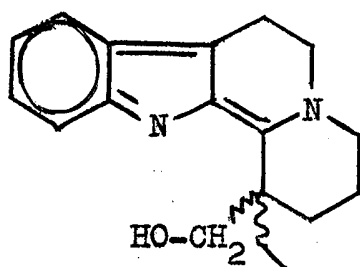
2. Způsob přípravy (-)-1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 β a-oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu vzorce I



v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá zreagovat 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce II

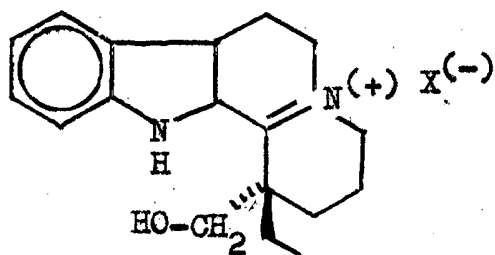


s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu nebo s jeho polymerní formou a po izolaci, jestliže je to žádoucí, se získaný nový racemický 1-ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce III

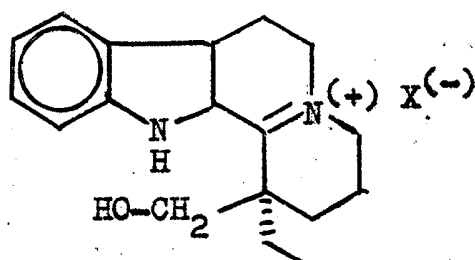


(III)

nechá zreagovat se štěpicím činidlem v množství vyšším než je ekvimolární množství, potom se oddělí páry diastereomerní soli obecných vzorců IV a V



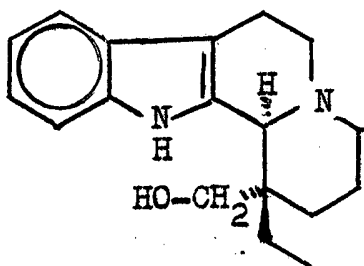
(IV)



(V),

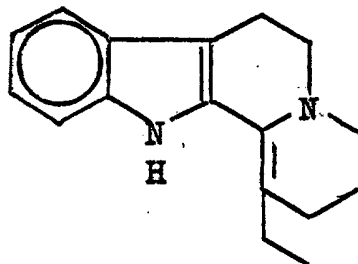
v nichž X^- znamená zbytek opticky aktivní kyseliny a získaná nová 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IV se zredukuje na sloučeninu vzorce, jestliže je to žádoucí, získaná nová 1 α -ethyl-1 β -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-iová sůl obecného vzorce V se převede na výchozí sloučeninu vzorce II reakcí s hydroxidem alkalického kovu.

3. Způsob přípravy (-)-1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolizinu vzorce I



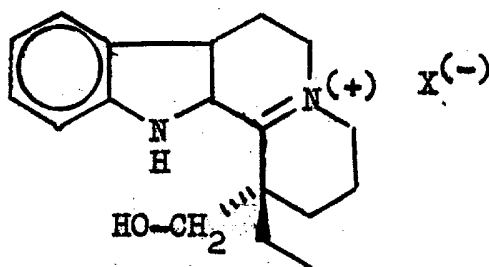
(I),

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-alchinolizin vzorce II



(II)

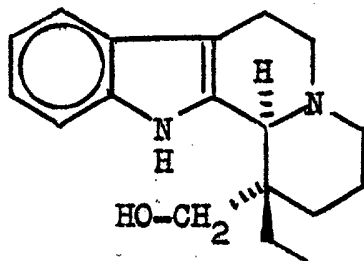
s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu nebo s jeho polymerní formou a se štěpícím činidlem v množství menším než je ekvimolární množství, zredukuje se tak nová 1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-alchinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IV



(IV)

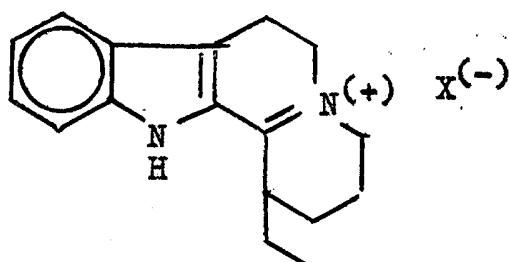
v němž X⁻ znamená zbytek opticky aktivní kyseliny a jestliže je to žádoucí, uvolní se volná base vzorce I.

4. Způsob přípravy (-)-1 β -ethyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 α -oktahydro-indolo[2,3-alchinolizin vzorce I



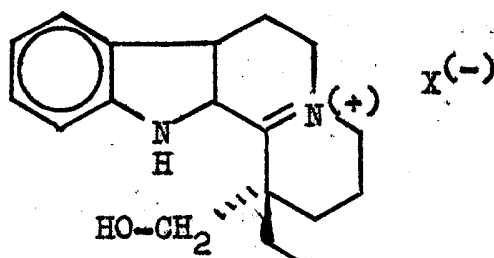
(I),

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá zreagovat 1-ethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-alchinolizin-5-iová sůl obecného vzorce IIa



(IIa),

v němž X⁻ znamená zbytek opticky aktivní kyseliny, s asi ekvimolárním množstvím formaldehydu nebo s jeho polymerní formou v přítomnosti baze, zredukuje se takto získaná nová 1β-ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinoxalin-5-iová sůl obecného vzorce IV



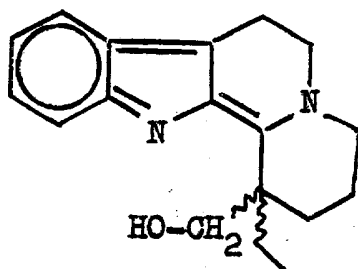
(IV),

v němž X⁻ znamená zbytek opticky aktivní kyseliny a, jestliže je to žádoucí, uvolní se volná база vzorce I.

5. Způsob podle kteréhokoliv z bodů 1 až 4, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se nechá zreagovat 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinoxalin vzorce II nebo jeho sůl vytvořená s opticky aktivní kyselinou, s paraformaldehydem v přítomnosti maximálně 0,1 ekvimolárního množství baze za teploty blízké teplotě místnosti v protickém nebo dipolárním aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi těchto rozpouštědel.
6. Způsob podle kteréhokoliv z bodů 1 až 4, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se redukce 1β-ethyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinoxalin-5-iové solé obecného vzorce IV provádí chemickým redukčním činidlem, s výhodou hydridoboritanem sodným, nebo katalytickou hydrogenací, popřípadě v přítomnosti paladia na uhlí jako katalyzátoru.

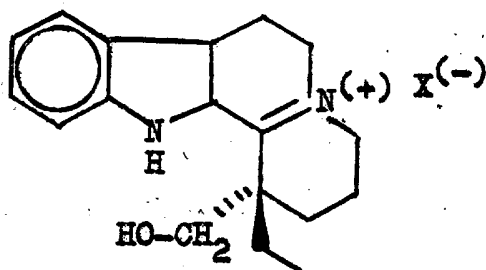
7. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako base používá samotná výchozí sloučenina 1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce II.

8. 1-Ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin vzorce III



(III).

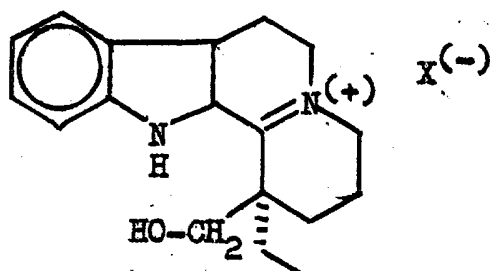
9. Sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

v němž X⁻ znamená zbytek opticky aktivní kyseliny.

10. Sloučenina obecného vzorce V



(V),

v němž X⁻ znamená zbytek opticky aktivní kyseliny.

Zastupuje: