



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1004455A3

NUMERO DE DEPOT : 9000636

Classif. Internat.: C07D

Date de délivrance : 24 Novembre 1992

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 21 Juin 1990 à 14h00
à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.
Gyömröi ut 19-21, BUDAPEST 1475(HONGRIE)

représenté(e)(s) par : OSCHINSKY Pierre, Rue Joseph Cuylits, 31 - B 1180 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVEAUX DERIVES DIESTER D'OCTAHYDRO-INDOLO-[2,3-A]-QUINOLIZINE ET LEURS SELS ET PROCEDE POUR LES PREPARER.

INVENTEUR(S) : Kreidl Janos, Pusztaszeri u. 51, Budapest 1025 (HU); Farkas Maria née Kirjak, Borbolya u. 10, Budapest 1023 (HU); Nogradi Katalin, Ov. u. 67, Budapest 1141 (HU); Deutsch Ida née Juhasz, Balzac u. 8-10, Budapest 1136 (HU); Meszaros Judit née Brill, Allende park 11, Budapest 1119 (HU); Visky György, Kossuth L. u. 145/a., Budapest 1182 (HU); Steffko Béla, Orlay u. 2/b, Budapest 1117 (HU); Aracs Zsuzsanna née Tischler, Elod u. 22, Budapest 1201 (HU); Benke Béla, Küküllő u. 4, Budapest 1182 (HU); Stillier Maria, Törökvensz u. 95-97, Budapest 1025 (HU); Drexler Ferenc, Marx Karoly u. 58, Budapest 1208 (HU)

Priorité(s) 21.06.89 HU HUA 316689

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

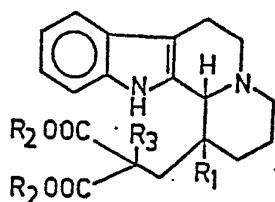
Bruxelles, le 24 Novembre 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

NOUVEAUX DERIVES DIESTER D'OCTAHYDRO-INDOLO-[2,3-a]-
QUINOLIZINE ET LEURS SELS ET PROCEDE POUR LES
PREPARER

La présente invention est relative à de nouveaux
5 dérivés diester de cis octahydro-indolo [2,3-a]-quinolizine
racémiques et optiquement actifs de formule I,

10



dans laquelle:

15 R¹ et R² sont indépendamment un groupe alkyle ayant 1 à 4
atomes de carbone et
R³ est un groupe -CH₂OH,
et à des composés cis optiquement actifs de formule I dans laquelle
R¹ et R² sont indépendamment un atome d'hydrogène et
R³ est un atome d'hydrogène,
20 et à leurs sels d'addition acides.

L'invention concerne aussi un nouveau procédé pour
la préparation de dérivés diester de cis octahydro-indolo [2,3-a]-
quinolizine racémiques et optiquement actifs de formule I, dans
laquelle:
25 R¹ et R² sont indépendamment un groupe alkyle ayant 1 à 4
atomes de carbone et
R³ est un groupe -CH₂OH ou un atome d'hydrogène,
et de leurs sels d'addition acides.

Art antérieur

30 Les composés racémiques de formule I dans laquelle
R³ est un atome d'hydrogène sont connus. Ils ont été décrits la
première fois par Lajos Szabo et coll. (Tetrahedron Letters 39,
pages 3737-3747). Les composés optiquement actifs dans lesquels
R³ est un atome d'hydrogène et les composés racémiques et
35 optiquement actifs dans lesquels R³ est un groupe -CH₂OH, sont

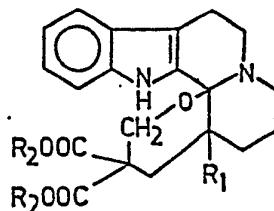
des composés nouveaux.

Les dérivés diester racémiques et optiquement actifs de formule I sont de très importants intermédiaires dans la synthèse de composés actifs du point de vue pharmaceutique 5 ayant un squelette éburnane, comme la vincamine et la vincamone et les esters d'acide apovincaminique, par exemple le Cavinton.

Domaine technique

Les composés de formule I sont préparés par réduction de nouveaux dérivés d'octahydro-indolo [2,3-a]-10 tétrahydropyranyl-[2,3-c]-quinolizine de formule II

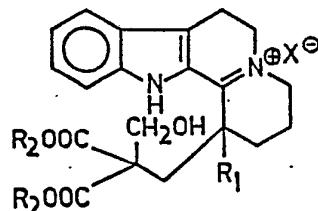
15



II

ou des sels racémiques ou optiquement actifs d'hexahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizinium de ceux-ci de formule III:

20



III

25

dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis plus haut et X représente un résidu d'acide. Si cela est désiré, les composés de formule I ainsi formés sont transformés en sels d'addition acides de façon connue.

30

Les plus importants composés de formule I sont ceux qui sont substitués avec le groupe 1-alkyle et l'atome d'hydrogène en 12b en position, parce qu'ils peuvent être directement utilisés pour la préparation de l'intermédiaire clé ci-dessus.

Les composés racémiques de formule I sont aussi des intermédiaires utiles, ils peuvent être préparés par résolution au cours d'une quelconque étape de la synthèse.

35

Les dérivés hydroxylimino-octahydro-indolo-[2,3-a]quinolizine connus peuvent être préparés à partir des composés

de la présente invention par un traitement basique suivi d'une nitrosation selon l'exemple 11. Les composés pharmaceutiquement actifs à squelette éburnane peuvent être préparés à partir de ces dérivés hydroxyimino en une étape selon le procédé décrit dans les 5 exemples 12 ou 13.

Dans les formules ci-dessus, R² et R² sont un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 4 atomes de carbone, comme les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle et t-butyle.

10 Un résidu d'acide représenté par X dans la formule III est par exemple un résidu d'acide organique ou inorganique comme les résidus dérivés d'acide acétique, d'acide propionique, d'acide tartrique, d'acide oxalique, d'acide chlorhydrique et d'acide phosphorique.

15 Les nouveaux composés de départ de formules II et III peuvent être préparés de la façon suivante.

Les matières de départ racémiques peuvent être préparées par exemple, par réaction d'un dérivé diester d'hexahydro-indolo [2,3-a] quinolizinium avec du formaldéhyde dans 20 un solvant organique en présence d'une base (exemple 1). Les matières de départ optiquement actives peuvent être préparées par résolution d'un nouveau dérivé racémique d'octahydro-indolo [2,3-a]-tétrahydropyranyl-[2,3-c]-quinolizine (exemple 2).

25 Selon la présente invention, les matières de départ peuvent être réduites par hydrogénéation catalytique ou hydrogénéation par transfert de phase.

30 L'hydrogénéation catalytique et l'hydrogénéation par transfert de phase peuvent être effectuées en présence d'un catalyseur, soit dans un solvant dipolaire aprotique, par exemple le diméthylformamide ou l'acétone, soit dans un solvant protique, par exemple l'éthanol. Si l'hydrogénéation catalytique est réalisée dans 35 un solvant dipolaire aprotique, un acide, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, l'acide phosphorique, l'acide dibenzoyl tartrique etc, peut alors être éventuellement ajouté au mélange réactionnel. Des métaux par exemple, le palladium, le

platine, le nickel, le fer, le cuivre, le cobalt, le chrome, le zinc, le molybdène, le tungstène ou leurs oxydes, peuvent être utilisés comme catalyseur.

L'hydrogénéation catalytique peut de préférence être effectuée en présence d'un catalyseur précipité sur la surface d'un support. Un tel support peut être par exemple, du charbon, en particulier du charbon de bois, de la silice, des sulfates et des carbonate de métaux alcalino-terreux. On utilise plus fréquemment du palladium sur du charbon en tant que catalyseur, mais le choix du catalyseur dépend toujours des propriétés des composés à hydrogénier et des conditions réactionnelles.

La source d'hydrogène peut être de l'hydrogène gazeux ou dans le cas de l'hydrogénéation par transfert de phase, l'acide formique et ses sels, par exemple le formiate d'ammonium, les formiates de métaux alcalins etc., peuvent être utilisés.

La réaction peut être effectuée à la pression atmosphérique à une température de 0 à 100°C, de préférence de 20 à 50°C, pendant une durée réactionnelle d'environ 1 heure.

Si la réduction est effectuée avec de l'hydrogène gazeux dans un solvant dipolaire aprotique, par exemple dans du diméthylformamide, éventuellement en présence d'un acide, il se forme alors un composé pratiquement pur de formule I dans laquelle R³ est un groupe -CH₂OH. Si la même hydrogénéation catalytique est réalisée dans un solvant protique, par exemple dans de l'éthanol, on obtient alors un mélange de composés de formule I dans laquelle R³ est un groupe -CH₂OH ou un atome d'hydrogène, respectivement.

Si le même procédé de réduction est effectué à une température pratiquement ambiante, il se forme le mélange des deux composés ci-dessus. A des températures supérieures, par exemple à environ 40-50°C, le composé de formule I dans laquelle R³ est un atome d'hydrogène est principalement formé.

Si la réduction est menée avec l'acide formique ou un sel de celui-ci, par exemple avec du formiate d'ammonium en tant que source d'hydrogène dans un solvant protique comme l'éthanol,

le composé de formule I dans laquelle R³ est un atome d'hydrogène est alors formé sous une forme pratiquement pure.

L'hydrogénéation catalytique peut être conduite de façon quelconque. Le produit ainsi formé, quel que soit le 5 substituant représenté par R³, convient pour la préparation de dérivés d'hydroxylimino-octahydro-indolo-[2,3-a] quinolizine. Si cela est désiré, le mélange de composés de formule I peut être séparé par cristallisation.

La réaction de saturation est stéréosélective, ce qui 10 signifie que l'atome d'hydrogène se place à la position 12b de la molécule en position cis par rapport au groupe 1-alkyle avec une stéréosélectivité élevée (d'au moins 98%), c'est-à-dire qu'étant donnée la position stérique du H en 12b et du groupe 1-alkyle, il ne forme pratiquement que le produit cis. Une telle saturation 15 stéréospécifique est très avantageuse lors de la préparation de composés actifs pharmaceutiquement ayant un squelette éburnane, parce que les composés cis portant le groupe 1-alkyle en position α conduisent principalement à des composés actifs pharmaceutiquement.

20 Si cela est désiré, les composés ainsi obtenus sont isolés de façon connue en soi ou, si cela est désiré, la réduction est conduite dans un solvant protique par hydrogénéation catalytique et le mélange réactionnel est utilisé dans l'étape suivante sans isolation du composé recherché.

25 Si cela est désiré, des sels d'addition acides peuvent être formés selon une méthode connue en soi à partir des composés de formule I, par exemple selon la méthode décrite dans l'exemple 1.

30 L'invention est davantage illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

(\pm)-14-diéthoxycarbonyl-1-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydronpyranyl [2,3-c]-quinolizine

35 (II; R¹ et R² = éthyle)

- 55,3 g (0,12 mole) de chlorhydrate de (±)-1-éthyl-1-(2',2'-diéthoxycarbonyl-éthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo-[2,3-c]-quinolizine-5-ium sont mis en suspension dans 160 ml d'éthanol, puis 4,8 g (0,16 mole) de paraformaldéhyde et 20,0 ml (0,14 mole) de triéthylamine sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à une température de 50°C pendant 2 heures. Ensuite, le mélange est refroidi à une température de 0°C. La suspension cristalline est séparée par filtration et lavée à l'alcool froid. On obtient aussi 50,7 g (93%) du composé recherché.
- 10 Point de fusion: 153-154°C
 UV (EtOH, λ_{max}): 296 nm.

Exemple 2

- Résolution de la (±)-14-diéthoxycarbonyl-1-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydropyranyl [2,3-c]-quinolizine (composé de formule II)
- 15 7,28 g (16 millimoles) de 14-diéthoxycarbonyl-1-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydropyranyl [2,3-c]-quinolizine racémique sont additionnés de 40,0 ml d'acétone, puis 3,3 g (8,8 millimoles) d'acide (-)-dibenzoyl-d-tartrique monohydraté sont ajoutés au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant une heure, puis refroidi à 10°C. Les cristaux précipités sont séparés par filtration, lavés avec de l'acétone et séchés. On recueille ainsi 6,6 g (8,16 millimole) de dibenzoyl tartrate de (-)-1 α -(2'-dicarbéthoxy-2'-hydroxyméthyl éthyl)-1 β -éthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo [2,3-a] quinolizinium. La teneur en base du produit est de 55,8% par titrage avec de l'acide perchlorique.
 $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -72,5^\circ$ (c=1, diméthylformamide)
- 20 30 Point de fusion: 140-142°C (décomposition)
 Rendement= 51,0%.

35 On ajoute alors 3 ml d'une solution à 5% de carbonate de sodium au filtrat, puis 50 ml à une température de 20 à 25°C. La solution est refroidie à 0°C, puis lavée avec de l'eau acétonique à 5% et séchée.

On obtient ainsi 3,5 g (7,68 millimoles) de (+)-14-diéthoxycarbonyl-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydropyranyl [2,3-c]-quinolizine. La teneur en composant actif est de 99,8%, telle que déterminée par titrage

5 avec l'acide perchlorique.

$[\alpha]^{20}_D = +95,7^\circ$ (c=1, dichlorométhane)

Point de fusion: 134-137°C (décomposition)

Rendement= 48,0%.

10

Exemple 3

Préparation de la (-)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine (I; R¹ et R² = éthyle, R³ = -CH₂OH)

30,0 g (0,066 mole) de (+)-14-diéthoxycarbonyl-1-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydropyranyl [2,3-c]-quinolizine sont dissous dans 60 ml de diméthylformamide, puis hydrogénés en présence de 0,3 g de catalyseur comprenant 10% de palladium sur du charbon à une température de 40°C, sous pression atmosphérique. La quantité 15 calculée d'hydrogène est prise par le mélange en environ 2 heures, puis le catalyseur est séparé par filtration, 100 ml d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel et la solution est extraite à trois 20 reprises avec 50 ml de chloroforme.

La phase organique est lavée avec 2x40 ml d'eau, 25 séchée sur sulfate de sodium et évaporée à siccité sous vide. Le résidu est repris avec 50 ml d'éthanol et acidifié jusqu'à pH 4 avec de l'éthanol chlorhydrique. La substance cristalline précipitée est séparée par filtration et lavée à l'éthanol. On obtient ainsi 29,5 g (91%) de produit recherché.

30 $[\alpha]^{20}_D = -28,9^\circ$ (c=1, diméthylformamide)

Point de fusion: 215-218°C (décomposition)

IR (KBr): 3340 (OH, NH); 730 (CO); 1240 (béta-OH); 1040 (C-OH) cm⁻¹

SM (M/e, %): 456 (M⁺; 7); 426 (83); 411 (10); 397 (7); 381 (45); 353 (15);

35 307 (15); 267 (100); 197 (7); 184 (5); 169 (11).

Exemple 4

Préparation du chlorhydrate de (-)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine (I; R¹ et R² = éthyle, R³ = -CH₂OH)

5 40,65 g (0,05 mole) de d-tartrate de (+)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizinium sont dissous dans 80 ml de diméthylformamide, puis hydrogénés en présence de 0,4 g de catalyseur comprenant du palladium sur du charbon à une 10 température de 20 à 25°C sous une pression de 3 atm. La quantité calculée d'hydrogène est prise par le mélange en environ 1 heure, puis le catalyseur est séparé par filtration de la solution et 15 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium et 120 ml d'eau sont ajoutés. Le mélange réactionnel est extrait à trois reprises 15 avec 50 ml de chloroforme, les phases organiques combinées sont lavées avec 2x40 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. Le résidu est repris avec 65 ml d'éthanol et acidifié jusqu'à pH 4 avec de l'éthanol chlorhydrique. Les cristaux précipités sont séparés par filtration et lavés à l'éthanol froid. On obtient ainsi 22,0 g (89,5%) de produit recherché. Les caractéristiques physiques du produit correspondent à celles du 20 produit préparé dans l'exemple 3.

Exemple 5

25 Préparation de la (-)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine (I; R¹ et R² = éthyle, R³ = -H)

30,0 g (0,066 mole) de (+)-14-diéthoxycarbonyl-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydro-30 pyranyl [2,3-c]-quinolizine dans 150 ml d'éthanol, sont additionnés de 8,26 g (0,13 mole) de formiate d'ammonium et de 0,3 g de catalyseur comprenant 10% de palladium sur du charbon et le mélange est agité pendant 2 heures à une température de 40°C. L'hydrogénéation est achevée pendant cette période, puis le 35 catalyseur est séparé par filtration, le produit est précipité par

lente addition de 150 ml d'eau, séparé par filtration et séché. On obtient ainsi 24,5 g (0,057 mole) du produit recherché.

Rendement: 87,0%.

Point de fusion: 75-78°C.

5 $[\alpha]^{20}_{D} = -83^{\circ}$ (c=1, dichlorométhane)

Exemple 6

Préparation de la (-)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine (I; R¹ et R² = éthyle, R³ = -CH₂OH) et de la (-)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine (I; R¹ et R² = éthyle, R³ = -H)

10 30,0 g (0,066 mole) de (+)-14-diéthoxycarbonyl-1 α -éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydro-pyranyl [2,3-c]-quinolizine sont additionnés de 150 ml d'éthanol, puis de 7,92 g (0,132 mole) d'acide acétique et 0,3 g de catalyseur

15 comprenant 10% de palladium sur du charbon. Le mélange réactionnel est hydrogéné à une température de 25°C sous pression atmosphérique. La réaction est achevée en environ 2

20 heures, puis le catalyseur est séparé par filtration, le pH est ajusté à 9 par addition d'eau saturée d'ammoniac, puis 150 ml d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Les cristaux précipités sont séparés par filtration et lavés à l'eau. On obtient ainsi 27,57 g de produit qui est le mélange des produits recherchés. Le mélange

25 comprend 45% du composé de formule I dans laquelle R³ = -CH₂OH et 55% de l'autre composé dans lequel R³ est un atome d'hydrogène, selon des données HPLC.

Rendement: 95%.

30 $[\alpha]^{20}_{D} = -63,5^{\circ}$ (c=1, diméthylformamide)

Exemple 7

Préparation du chlorhydrate de (+)-1 α -(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 β -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine (I; R¹ et R² = éthyle, R³ = -CH₂OH)

35 20,3 g (0,025 mole) de dibenzoyl-tartrate de (+)-1 β -(2'-

10

diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizinium sont dissous dans 40 ml de diméthylformamide. L'hydrogénéation et la récupération du composé sont effectuées selon la procédure de l'exemple 2. On isole ainsi

5 11,4 g (93%) du produit recherché.

Point de fusion: 215-218°C.

$[\alpha]^{20}_D = +31,1^\circ$ (c=1, diméthylformamide).

Les données spéctroscopiques du produit sont les mêmes que celles qui sont décrites dans l'exemple 3.

10

Exemple 8

Préparation du chlorhydrate de (-)-1 β -(2'-diméthoxycarbonyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine (I; R¹ = éthyle, R² = méthyle, R³ = -H)

15 10,0 g (0,023 mole) de (+)-14-diméthoxycarbonyl-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydro-pyranyl [2,3-c] quinolizine sont additionnés de 50 ml de méthanol, de 2,9 g (0,046 mole) de formiate d'ammonium et de 0,1 g de catalyseur comprenant 10% de palladium sur du charbon, le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température de 40°C. Le catalyseur est séparé par filtration, le mélange réactionnel est évaporé à siccité sous vide. Le résidu d'évaporation est additionné de 50 ml de dichlorométhane et d'une solution à 5% de carbonate de sodium jusqu'à pH 9.

20 25 Le phase organique est séparée, séchée sur du sulfate de sodium. Le filtrat est additionné lentement d'isopropanol chlorhydrique jusqu'à pH 3. Les cristaux précipités sont séparés par filtration et lavés avec du dichlorométhane. On obtient ainsi 8,95 g (0,0206 mole) du produit recherché.

30 Rendement: 88%.

Point de fusion: 229-231°C.

$[\alpha]^{20}_D = -75,8^\circ$ (c=1, diméthylformamide)

Exemple 9

35 Préparation du chlorhydrate de (\pm)-(2'-diméthoxycarbonyl-éthyl)-

1-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine
(R³ = -H)

10,0 g (0,023 mole) de 14-diméthoxycarbonyl-1-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahdropyranyl [2,3-c] quinolizine sont additionnés de 50 ml de méthanol, de 2,8 g (0,046 mole) d'acétique et de 0,1 g de catalyseur comprenant 10% de palladium sur du charbon et le mélange réactionnel est hydrogéné à une température de 55°C à la pression atmosphérique. Le mélange réactionnel est traité après 10 achèvement de la réaction selon la procédure de l'exemple 6. On obtient ainsi 9,12 g (0,021 mole) du produit recherché.
Rendement: 92,0%.
Point de fusion: 236-238°C.
IR (KBr): 3340 cm⁻¹ (NH d'indole), 1760, 1740 cm⁻¹ (v CO), 2700-15 2400 cm⁻¹ (NH), 1280, 1260 cm⁻¹ (v C-O-C).

Exemple 10

Préparation du chlorhydrate de (-)-1 β -(2'-diméthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine
(I; R¹ = éthyle, R² = méthyle, R³ = -CH₂OH)
28,1 g (0,066 mole) de (+)-14-diméthoxycarbonyl-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo-[2,3-a]-tétrahydro-pyranyl [2,3-c] quinolizine sont dissous dans 70 ml de 20 diméthylformamide, puis 2,1 g (0,022 mole) d'acide phosphorique sont additionnés et le mélange est hydrogéné en présence de 0,3 g de catalyseur comprenant 10% de palladium sur du charbon à une température de 40°C sous la pression atmosphérique. L'hydrogénéation est achevée en 2 heures. Le catalyseur est 25 ensuite séparé par filtration, le filtrat est additionné de 100 d'eau et le pH est ajusté à 9 avec une solution d'ammoniaque concentrée. Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de sodium, séparées par filtration, puis évaporées à siccité sous vide. Le résidu est additionné de 50 ml de méthanol et le pH est ajusté à 30 3 avec de l'isopropanol chlorhydrique. Les cristaux précipités sont 35

12

séparés par filtration et lavés avec du méthanol. On obtient ainsi 28,0 g (0,0603 mole) du produit recherché.

Rendement: 91,5%.

Point de fusion: 211-213°C.

5 $[\alpha]^{20}_D = -30,8^\circ$ (c=1, diméthylformamide)

Exemple 11

Préparation du chlorhydrate de (-)-1 β -[(2'-éthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)]-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-

10 indolo-[2,3-a]-quinolizine

4,56 g (10 millimoles) de (-)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-

indolo-[2,3-a]-tétrahydropyranyl [2,3-c] quinolizine sont ajoutés à 30 ml d'éthanol et additionnés de 0,56 g (10 millimoles) d'hydroxyde

15 de potassium dissous dans 3 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à une température de 20 à 25°C. L'éthanol est ensuite éliminé par distillation sous vide, puis 20 ml d'acide acétique et 1,38 g (20 millimoles) de nitrite de sodium dissous dans

3 ml d'eau sont ajoutés une température de 10 à 15°C. Le mélange

20 réactionnel est maintenu à cette température pendant 2 heures, puis refroidi en-dessous de 10°C et additionné de 12 ml d'acide chlorhydrique à 18% et le produit est précipité. La substance ainsi obtenue est séparée par filtration, lavée à l'eau et séchée. On obtient ainsi 3,44 g (8,2 millimoles) du produit recherché.

25 Rendement: 82%.

Point de fusion: 257-260°C.

$[\alpha]^{20}_D = -61^\circ$ (c=1, diméthylformamide)

Exemple 12

30 Préparation d'ester éthylique d'acide (+)-cis-apovincaminique

4,75 g (0,025 mole) d'acide p-toluène sulfurique monohydraté sont séchés avec du toluène à la température de reflux sous pression atmosphérique dans un flacon équipé d'un appareil de distillation Marcusson, puis la quantité de toluène est

35 complétée à 70 ml et 4,2 g (0,01 mole) de chlorhydrate de (-)-1 β -

- [(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-éthyl)]-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine sont ajoutés. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 1,5 heure, puis refroidi à température ambiante et additionné de 30 ml
- 5 d'eau. Le pH du mélange est porté à 9 avec une solution d'hydroxyde d'ammonium aqueuse. Après séparation, la phase toluénique est séchée, clarifiée sur charbon, séparée par filtration et le filtrat est évaporé sous vide jusqu'à obtention d'une substance huileuse. Le résidu d'évaporation est chauffé à ébullition
- 10 avec 5 ml d'éthanol, la substance précipitée est séparée par filtration à 5°C et séchée. On obtient ainsi 3,14 g du produit recherché.
- Rendement: 90%.
- Point de fusion: 148-151°C.
- 15 $[\alpha]^{20}_D = +147^\circ$ (c=1, chloroforme)

Exemple 13

Préparation de la (-)-éburnamonine (3 α ,16 α)

- De l'air est envoyé à travers un mélange de 3,71 g
- 20 (0,01 mole) de (-)-1 α -éthyl-1 β -[(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxy-imino-éthyl)]-1,2,3,4,6,7,12,12a α -octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine, de 50 ml d'eau et de 2,0 g (0,05 mole) d'hydroxyde de sodium solide à une température de 92 à 96°C pendant 1,5 heure sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à
- 25 température ambiante et additionné de 7,4 g (0,075 mole) d'une solution aqueuse à 37% d'acide chlorhydrique, le mélange est agité pendant 1,5 heure à une température de 95 à 100°C. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante, additionné de 30,0 ml de dichlorométhane, puis le pH du mélange est ajusté à 9
- 30 par addition d'une solution d'hydroxyde d'ammonium concentrée. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec 2x5,0 ml de dichlorométhane, les phases organiques sont combinées, séchées sur du sulfate de sodium anhydre solide et ensuite séparées par filtration. Le solvant du filtrat est remplacé
- 35 par 6,0 ml de méthanol par distillation atmosphérique. Le mélange

réactionnel est ensuite refroidi à une température de 0°C, la substance précipitée est séparée par filtration, lavée avec une petite quantité de méthanol refroidi et séchée. On obtient ainsi 2,83 g de produit recherché.

5 Rendement: 96,5%.

Point de fusion: 176,5-177,5°C.

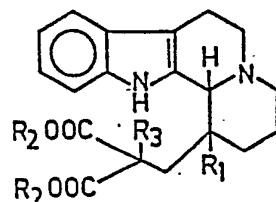
$[\alpha]^{20}_D = -94,9^\circ$ (c=1, chloroforme)

Teneur en substance: 99,2% (par analyse HPLC).

REVENOICATIONS

1. Procédé pour la préparation des dérivés diester de cis octahydro-indolo [2,3-a]-quinolizine racémiques et optiquement actifs de formule I, dans laquelle:

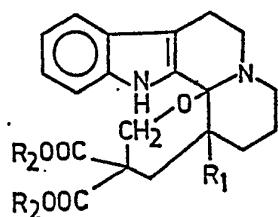
5



10

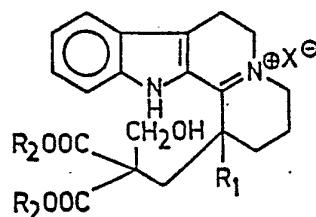
- R¹ et R² sont indépendamment un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et
 R³ est un groupe -CH₂OH ou un atome d'hydrogène,
 et de leurs sels d'addition acides, caractérisé en ce qu'il comprend
 15 la réduction d'un nouveau dérivé d'octahydro-indolo [2,3-a]-tétrahydropyranyl-[2,3-c]-quinolizine de formule II

20



- dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis plus haut,
 ou d'un racémique ou optiquement actif d'hexahydro-indolo-[2,3-a]-
 25 al-quinolizinium de celui-ci de formule III:

30



- dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis plus haut et X
 représente un résidu d'acide, et si cela est désiré, la
 transformation des composés de formule I ainsi formés en sels
 35 d'addition acides de façon connue.

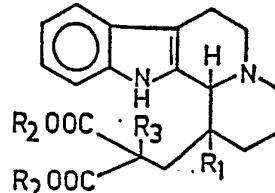
2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend:

- 5 a) pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R³ est un groupe -CH₂OH, la réalisation de la réduction dans un solvant aprotique dipolaire par hydrogénéation catalytique, ou
- 10 b) pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R³ est un atome d'hydrogène, la réalisation de la réduction dans un solvant protique en présence d'un catalyseur de transfert de phase, ou
- 15 c) pour la préparation d'un mélange de composés de formule I dans laquelle R³ est un groupe -CH₂OH ou un atome d'hydrogène, la réalisation de la réduction dans un solvant protique par hydrogénéation catalytique.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en 15 ce qu'il comprend la réalisation de la réaction à une température de 0 à 100°C, de préférence de 20 à 50°C.

4. Dérivés diester de cis octahydro-indolo [2,3-a]-quinolizine racémiques et optiquement actifs de formule I,

20



25 dans laquelle:

- R¹ et R² sont indépendamment un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et
 R³ est un groupe -CH₂OH,
 et des composés optiquement actifs de formule I dans laquelle
 30 R¹ et R² sont indépendamment un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et
 R³ est un atome d'hydrogène,
 et leurs sels d'addition acides.

5. Dérivés suivant la revendication 4, caractérisés en ce qu'il s'agit de la (-)-1β-(2'-diéthoxycarbonyl-2'-hydroxyméthyl-35 éthyl)-1α-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo-[2,3-a]-

quinolizine et de ses sels d'addition acides.

6. Dérivés suivant la revendication 4, caractérisés en ce qu'il s'agit de la (-)-1 β -(2'-diéthoxycarbonyl-éthyl)-1 α -éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydro-indolo-[2,3-a]-quinolizine et de ses 5 sels d'addition acides.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numéro de la demande
nationale

BE 9000636
BO 2588

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	GB-A-2 051 794 (Richter GEDEON) * page 4, lignes 9 - 26 *	4	C07D471/14

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)			
C07D			
Date d'achèvement de la recherche			
LA HAYE		23 JANVIER 1992	Examinateur
			ALFARO FAUS I.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BE 9000636
BO 2588

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 23/01/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
GB-A-2051794	21-01-81	AT-B-	373252	10-01-84
		AU-B-	540977	13-12-84
		AU-A-	5892180	04-12-80
		BE-A-	883576	01-12-80
		CA-A-	1148157	14-06-83
		CA-C-	1195978	29-10-85
		CH-A-	647521	31-01-85
		CH-A-	646970	28-12-84
		DE-A, C	3020695	11-12-80
		FR-A, B	2457867	26-12-80
		FR-A, B	2479828	09-10-81
		GB-A, B	2072660	07-10-81
		JP-B-	1042952	18-09-89
		JP-C-	1560247	31-05-90
		JP-A-	55162784	18-12-80
		NL-A-	8002959	02-12-80
		SE-B-	446003	04-08-86
		SE-A-	8004079	01-12-80
		SE-B-	461653	12-03-90
		SU-A-	1005663	15-03-83
		US-A-	4345082	17-08-82
		US-A-	4446139	01-05-84