



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| <b>DOMANDA NUMERO</b>     | <b>101990900127190</b> |
| <b>Data Deposito</b>      | <b>21/06/1990</b>      |
| <b>Data Pubblicazione</b> | <b>21/12/1991</b>      |

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| <b>Priorità</b>               | 3165/89 |
| <b>Nazione Priorità</b>       | HU      |
| <b>Data Deposito Priorità</b> |         |

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| <b>Priorità</b>               | 3163/89 |
| <b>Nazione Priorità</b>       | HU      |
| <b>Data Deposito Priorità</b> |         |

|                |               |                    |               |                    |
|----------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|
| <b>Sezione</b> | <b>Classe</b> | <b>Sottoclasse</b> | <b>Gruppo</b> | <b>Sottogruppo</b> |
| C              | 07            | D                  |               |                    |

Titolo

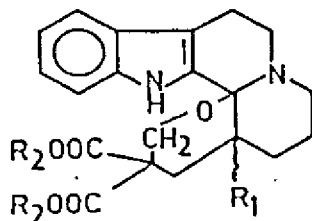
DERIVATI DIESTERI DI OTTAIDRO-INDOLO/2, 3-A/TETRAIDROPIRAMIL/2, 3-C/ CHINOLIZINA  
RACEMICI ED OTTICAMENTE ATTIVI E PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE

"DERIVATI DIESTERI DI OTTAIDRO-INDOLO/2,3-a/TETRAIDROPIRAMIL/2,3-c/  
CHINOLIZINA RACEMICI ED OTTICAMENTE ATTIVI E PROCEDIMENTO LA  
LORO PREPARAZIONE"

della RICHTER GEDEON VEGYESZTI GYAR R.T. - <sup>guy</sup>BUDAPEST (UNGHERIA)

TESTO DELLA DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda originali derivati diesterei di ottaidroindolo  
/2,3-a/tetraidropiranil/2,3-c/chinolizina racemici ed otticamente attivi della for-  
mula Ia

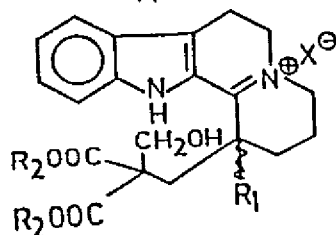


21 GIU. 1990<sup>Ia</sup>

2071 4A/90

in cui

$R^1$  ed  $R^2$  sono indipendentemente alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio, e i loro  
sali di addizione acida rappresentati dalla formula Ib



Ib

in cui  $R^1$  ed  $R^2$  sono lo stesso come definito sopra in questa relazione e X  
rappresenta un residuo acido.

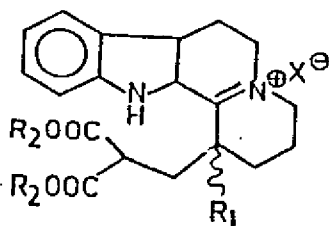
La presente invenzione riguarda anche un procedimento per la preparazione  
dei composti delle formule Ia e Ib.

I composti racemici od otticamente attivi delle formule Ia e Ib sono  
intermedi molto importanti per la sintesi di composti farmaceuticamente attivi

dello scheletro dell'eburnano come la vincamina, il vincamone e gli esteri di acido apovincaminico per esempio Cavinton.

Dagli originali composti della presente invenzione gli originali derivati diesteri della ottaidroindolo-/2,3-a/chinolizina possono essere preparati in conformità del metodo descritto nella domanda di brevetto depositata contemporaneamente da questa dalla stessa richiedente (esempio 11) e da questi composti si possono preparare i noti derivati idrossimmino ottaidroindolo/2,3-a/chinolizinici in conformità dell'esempio 12. Da questi idrossimmino derivati si possono preparare in una fase i composti farmaceuticamente attivi della struttura dell'eburnano secondo il procedimento descritto nell'esempio 13 o 14.

I composti racemici od otticamente attivi delle formule Ia e Ib vengono preparati facendo reagire un derivato diestere di esaidroindolo/2,3-a/chinolizinio della formula II



II

in cui  $R^1$  ed  $R^2$  ed X sono come definito sopra in questa relazione, con formaldeide in un solvente organico inerte in presenza di una base e se lo si desidera risolvendo i composti racemici della formula Ia così ottenuti e/o trasformandoli nei sali di addizione acida della formula Ib.

Nelle suddette formule  $R^1$  ed  $R^2$  stanno per alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio, la quale parte componente alchilica può essere a catena diritta o ramificata, per esempio metile, etile, n-propile, i-propile, n-propile, i--butile o t-butile.

Come esempio per il residuo acido rappresentato da X, si possono menziona-

re i residui di acidi organici od inorganici che sono inerti nella reazione come perclorato tartrato ossalato o dibenzoiltartrato.

I derivati esteri di esaidroindolo/2,3-a/chinolizinio della formula II usati come materiali di partenza, possono essere preparati in conformità del metodo descritto nel brevetto britannico N°2.051.794.

Nel procedimento della presente invenzione i materiali di partenza della formula II vengono fatti reagire con formaldeide in presenza di almeno una quantità equimolare di una base in un solvente protico od aprotico organico inerte, per esempio in etanolo od acetone. Preferibilmente si usa un solvente protico. Si può anche usare la miscela acquosa dei suddetti solventi. Come base si usa per esempio carbonato di sodio, un alcolato di metallo alcalino od alchilammina, preferibilmente trietilammina.

I composti della formula II usati come materiali di partenza possono essere tali derivati esteri di chinolizinio in cui X rappresenta un residuo acido indicato in precedenza in questa relazione.

La reazione viene effettuata a pressione atmosferica ad una temperatura da 20 a 60°C e il tempo di reazione è da 2 a 5 ore.

I composti racemici della formula Ia possono essere ottenuti in rese molto buone. Essi possono essere recuperati dalla miscela di reazione in una maniera molto semplice per esempio mediante precipitazione oppure aggiungendo un solvente alla miscela di reazione che riduce la loro solubilità. La sostanza cristallina così ottenuta viene separata per filtrazione, si preferisce specialmente se la reazione viene effettuata in un solvente protico, per esempio in etanolo, poichè il prodotto così ottenuto si separa direttamente dalla miscela di reazione e può essere recuperato per filtrazione.

I composti racemici della formula Ia così ottenuti possono essere trasformati nei loro sali di addizione acida della formula Ib in una maniera di per sé nota, per esempio trattando con un acido. Per questo scopo si può usare un acido organico oppure inorganico che sia chimicamente inerte verso il composto della formula Ia, per esempio acidi alogenidrici, acidi peralogenici, acido ossalico, acido tartarico o derivati di acido tartarico e così via.

I composti racemici della formula Ia ottenuti dopo la reazione con formaldeide possono essere risolti in un metodo di risoluzione di per sé noto. Come agente di risoluzione si può usare un acido o composto acido otticamente attivo comunemente usato, per esempio acido tartarico, acido dibenzoiltartarico, acido cansolfonico, acido di p-toluentartarico, acido dibenzoiltartarico, monidimetilammide e così via. Si preferiscono l'acido tartarico e l'acido dibenzoiltartarico.

La risoluzione può essere effettuata in un opportuno solvente organico inerte, per esempio in un solvente organico protico quali alcanoli aventi da 1 a 4 atomi di carbonio, metanolo, etanolo e così via) oppure idrocarburi clorurati, preferibilmente idrocarburi clorurati alifatici (diclorometano, dicloroetano e così via oppure in miscela di essi). Si può anche usare un solvente aprotico dipolare come ad esempio un chetone e preferibilmente acetone. La risoluzione viene effettuata sotto pressione atmosferica ad una temperatura tra 0°C e il punto di ebollizione del solvente usato, preferibilmente ad una temperatura da 20 a 50°C.

Nel corso degli esperimenti effettuati si è sorprendentemente trovato che se si usano agenti di risoluzione speciali, per esempio acido dibenzoiltartarico, la risoluzione può essere effettuata completamente usando la metà della quantità di agente risolvente comunemente usata, per esempio usando soltanto 0,5 equivalenti molari dell'agente risolvente calcolato per il composto racemico. Quindi dopo la

separazione del sale di addizione acida insolubile formato con l'agente di risoluzione, l'altro antipodo rimane nella soluzione sotto forma di una base. Questo riconoscimento ha molta importanza poichè se il processo viene effettuato su scala industriale, si possono risparmiare quantità notevoli di agente risolvente.

Gli originali composti otticamente attivi della formula Ia, in cui il gruppo 1 alchile è nella posizione alfa o beta, possono essere recuperati dal loro sale di addizione acida della formula Ib formato con l'agente risolvente, in cui X rappresenta un residuo acido corrispondente all'acido risolvente, in una maniera di per sè nota liberando la base mediante l'aggiunta di almeno una quantità equimolare di una base al sale.

Se lo si desidera i composti otticamente attivi della formula Ia possono essere trasformati in sali di addizione acida della formula Ib in cui X rappresenta qualsiasi residuo acido elencato sopra in questa relazione, in una maniera di per sè nota.

In conformità di una forma di realizzazione preferita della presente invenzione la risoluzione viene effettuata con l'ausilio di un agente di risoluzione acido otticamente attivo, per esempio con acido (-)-dibenzoil tartarico. Effettuando la risoluzione con un equivalente molare di agente risolvente, il sale (-)-diastereomerico della formula Ib, in cui il gruppo 1-alchile è nella posizione beta, precipita e può essere separato per filtrazione. Il sale (+)-diastereomerico della formula Ib in cui il gruppo 1-alchile è nella posizione alfa, rimane nella soluzione ed il corrispondente composto della formula Ib può essere liberato in una maniera nota di per sè ed isolato per evaporazione.

Secondo un'altra forma di realizzazione del processo della presente invenzione, la base disciolta può essere precipitata mediante l'aggiunta di un solvente

che non è solubile nel solvente usato per la risoluzione, ed il prodotto può essere filtrato via. Se lo si desidera la base della formula Ia può essere trasformata in un suo sale di addizione acida in una maniera di per sè nota.

Questo antipodo della formula Ia portante il gruppo 1-alchile in posizione alfa od il suo sale di addizione acida della formula Ib può essere usato per la sintesi di derivati dell'eburnano farmaceuticamente attivi. Se lo si desidera la soluzione comprendente il sale della formula Ib può anche essere usata per la sintesi di composti farmaceuticamente attivi.

Se lo si desidera la base della formula Ib può essere liberata dall'altro sale diastereomerico della formula Ib, portando il gruppo Ib in posizione beta, separato durante la risoluzione.

La risoluzione può anche essere effettuata con l'ausilio di acido (+)-dibenzoiltartarico. In questo caso il sale diastereomerico che porta il gruppo 1-alchile in posizione alfa si separa e il composto che porta il gruppo 1-alchile in posizione beta rimane nella soluzione.

In conformità di un'altra forma di realizzazione preferita del processo della presente invenzione, la risoluzione viene effettuata con l'ausilio di 0,5 equivalente molare di agente risolvente acido otticamente attivo per esempio con acido (-)-dibenzoiltartarico calcolato per il composto racemico. Il sale separato della formula Ib formato con l'acido risolvente, portante il gruppo 1-alchile in posizione beta, viene recuperato. Quindi la soluzione comprende soltanto la base della formula Ia portante il gruppo 1-alchile in posizione alfa. Questa base può essere isolata in conformità dei metodi sopra menzionati oppure trasformata in un sale di addizione acida della formula Ib oppure se lo si desidera usata nella fase successiva di reazione senza isolamento.

La presente invenzione viene ulteriormente illustrata dai seguenti esempi non limitativi.

#### ESEMPIO 1

(+)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3a/tetraidropiranil/2,3-c/chinolizina (Ia;  $R^1$  ed  $R^2$  = etile)

55,3 g (0,12 moli) di (+)-1-etil-1-(2',2'-dietossicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-esaidro-12H-indolo /2,3-c/ chinolizin-5-io idrocloruro vengono sospesi in 160 ml di etanolo, quindi si aggiungono 4,8 g (0,16 moli) di paraformaldeide e 20,0 ml (0,14) moli di trietilammina e la miscela di reazione viene agitata ad una temperatura di 50°C per 2 ore. Quindi la miscela viene raffreddata ad una temperatura di 0°C. La sospensione cristallina viene filtrata via e lavata con alcool freddo. Così si ottengono 50,7 g (90%) del composto desiderato. Punto di fusione 153-154°C.  
UV (EtOH,  $\lambda_{max}$ ): 296 nm.

#### ESEMPIO 2

14-dimetossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropiranil-/2,3-c/chinolizina (Ia;  $R^1$ ,  $R^2$  = metile)

13,0 g (0,03 moli) di (+)-1-etil-1-(2',2'-dimetossicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-esaidro-12H-indolo/2,3-a/chinolizin-5-io idrocloruro sono sospesi in 30 ml di isopropanoli, quindi si aggiungono 1,2 g (0,04 moli) di paraformaldeide e 4,5 ml (0,033 moli) di trietilammina e la miscela di reazione viene agitata ad una temperatura di 50°C per 2 ore. La miscela viene raffreddata ad una temperatura di 0°C e l'agitazione viene continuata per ulteriori due ore. Così si isolano 11,6 g (91%) del composto desiderato.

Punto di fusione: 139-142°C

IR (KBr): 3450 (indole NH), 1755, 1720  $cm^{-1}$  (CO),  
1270  $cm^{-1}$  (C-O-C)

UV (296 nm  $\lambda_{max}$ ) (EtOH, HCl salt): 362 nm

MS (m/e, %): 426 ( $M^+$ , 24), 397 (8), 367 (8), 282 (15),  
265 (30), 252 (45), 237 (100), 113 (62).

ESEMPIO 3

14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/  
chinolizina (Ia;  $R^1, R^2$  = etile)

39,10 g (0,05 moli) di (+)-1-etil-1-(2',2'-dietossicarbonil-etile)-1,2,3,4,6,7-esaidro-12H-indolo/2,3-a/chinolizin-5-olo idrocloruro vengono sospesi in 60 ml di etanolo, quindi si aggiungono 1,8 g (0,06 moli) di paraformaldeide e 7,48 g (0,11 moli) di etilato di sodio e la miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente per tre ore. Quindi la miscela viene raffreddata ad una temperatura di 10°C e si aggiungono a gocce 50 ml di acqua. La sospensione cristallina viene filtrata via e lavata con 2 x 20 ml di acqua, ed infine ricoperta con etanolo. Così si ottengono 20,2 g, 89% del composto desiderato.

ESEMPIO 4

Cloruro di 1-etil-1-(2'-dicarbetossi-2'-idrossimetil-etil)-1,2,3,4,6,7-esaidro-indolo/2,3-a/chinolizinio (composto della formula Ib)

47,0 g (0,06 moli) di 1-etil-1-(2'-dietossicarbonil)-1,2,3,4,6,7-esaidro-12H-indolo-/2,3-a/chinolizin-5-olo-d-tartarato vengono sospesi in 120 ml di etanolo, quindi si aggiungono 1,98 g (0,66 moli) di paraformaldeide e 6,36 g (0,06 moli) di carbonato di sodio sciolti in 120 ml di acqua e la miscela di reazione viene agitata vigorosamente ad una temperatura di 30°C per due ore. Quindi la miscela viene raffreddata da una temperatura di 10°C. La sospensione cristallina viene filtrata via e lavata due volte con 40 ml di acqua ciascuna. Il prodotto viene sospeso in una miscela di 40 ml di etanolo e 40 ml di etilacetato, quindi il pH della miscela viene regolato a 4 aggiungendo alcool idroclorico. Dopo di ciò la miscela viene raffreddata ad una temperatura di 0°C, filtrata via ed essiccata. Così si ottengono 36,7 g (75% del composto desiderato. Punto di fusione 123-125°C)

UV (EtOH,  $\lambda_{\max}$ ) = 362 nm

#### ESEMPIO 5

Risoluzione di (+)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b - ottaidro-indolo /2,3-a/ tetraidropirani /2,3-c/ chinolizina (composto della formula III)

A 7,28 g (16 millimoli) della 14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3-a/ tetraidropirani/2,3-c/ chinolizina racemica si aggiungono 40,0 ml di acetone, e quindi si aggiungono 3,3 g (8,8 millimoli) di monoidrato dell'acido (-) dibenzoil-ditartarico alla miscela di reazione. La miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente per un'ora, quindi raffreddata a 10°C. I cristalli precipitati vengono filtrati via, lavati con acetone ed essiccati. Così si ottengono 6,6 g (0,16 millimoli) di (-) 1- -(2'-dicarbetossi-2'-idrossimetil-etil)-1 - etil-1,2,3,4,6,7-esaidro-indolo/2,3-a/ chinolizigno-dibenzoil tartarato. Il contenuto di base del prodotto é 55,8% in conformità della titolazione con acido perclorico.

$[\alpha]_D^{20} = -72,5^\circ$  (c=1, dimetil formammide)

Punto di fusione 140-142°C (decomposizione)

resa 51,0%

Quindi si aggiungono al filtrato 3 ml di soluzione di carbonato di sodio al 5% e si aggiungono 50 ml d'acqua di una temperatura da 20 a 25°C. La soluzione viene raffreddata a 0°C e quindi lavata con acqua acetonica al 5% ed essiccata.

Così si ottengono 3,5 g (7,68 millimoli) di (+)-14-dietossicarbonil-1 etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3-a/ tetraidropirani/2,3-c/ chinolizina.

Contenuto di ingrediente attivo (sulla base di titolazione con acido perclorico): 99,8%

$[\alpha]_D^{20} = +95,7^\circ$  (c=1, diclorometano) punto di fusione 134-137°C (decomposizione)

resa a 48,0%

#### ESEMPIO 6

Risoluzione di (+)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo-2,3-a/-tetraidropirani/2,3-c/chinolizina (composto della formula Ia)

A 7,28 g (16 millimoli) di 14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo-2,3-a/tetraidropirani/2,3c/chinolizina racemica si aggiungono 70,0 ml di acetone, quindi si aggiungono alla miscela di reazione 6,0 g (16 mmoli) di monidrato di acido (-)-dibenzoil-d-tartarico. La miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente per un'ora, quindi filtrata via, lavata con acetone ed essiccata. Così si ottengono 6,76 g (8,32 mmoli) di (-)-1  $\alpha$  -(2'-dicarbetossi-2'-idrossimetiletil)-1  $\beta$  -etil-1,2,3,4,6,7-esaidroindolo/2,3-a/chinolizinio dibenzoiltartarato. Il contenuto di base del prodotto è 55,4% in conformità di titolazione con acido perclorico.

$[\alpha]_D^{20} = -72,3^\circ$  (c = 1) dimetilformammide)

Punto di fusione 140-142°C (decomposizione)

Resa: 52,0%

Quindi si aggiungono 40 ml di soluzione al 5% di carbonato di sodio al filtrato ad una temperatura da 20 a 25°C e si aggiungono 100 ml di acqua. La sostanza precipitata viene filtrata via, lavata con acetonica al 5% ed essiccata.

Così si ottengono 3,42 g (7,52 mmoli) di (+)-14-dietossicarbonil-1- $\alpha$  -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina. Contenuto di ingrediente attivo (sulla base della titolazione con acido perclorico 99,7%

$[\alpha]_D^{20} = +95,8^\circ$  (c = 1, diclorometano)

Punto di fusione 134-137°C decomposizione

Resa: 47,0%

#### ESEMPIO 7

Risoluzione di (+)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo-

lo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina (Composto della formula Ia)

A 18,2 g (40 mmoli di 14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3-a/-tetraidropirani/2,3-c/chinolizina racemica si aggiungono 180,0 ml di etanolo, 10,0 ml di diclorometano e 15,0 g (40 millimoli) di monoidrato dell'acido (-)-dibenzoil-(d)-tartarico. Così si ottengono 17,4 g (21,4 mmoli) di (-)-1 $\alpha$ -(2'-dicarbetossi-2'-idrossimetil-etil)-1 $\beta$ -etil-1,2,3,4,6,7-esaidroindolo/2,3-a/chinolizinio dibenzoil tartrato. Il contenuto di base del prodotto è 55,7% in conformità della titolazione con acido perclorico.

$[\alpha]_D^{20} = 72,5^\circ$  (c = 1 dimetilformammide)

Punto di fusione: 139-141°C (decomposizione)

Resa: 53,5%

Il filtrato viene evaporato fino alla metà del suo volume originale mediante distillazione sottovuoto. Al residuo di evaporazione si aggiungono 100 ml di soluzione al 5% di carbonato di sodio e 50 ml di acqua ad una temperatura da 20 a 25°C. La sostanza precipitata viene lavata con acqua etanaleica al 5% ed essiccata. Così si ottengono 8,37 g (18,4 mmoli di + 14-dietossicarbonil-1 $\alpha$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12B-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina.

Contenuto di ingrediente attivo (sulla base della titolazione con acido perclorico): 99,8%.

$[\alpha]_D^{20} = +95,8^\circ$  (c = 1 diclorometano)

Punto di fusione: 133-136,5°C (decomposizione)

Resa: 46%

#### ESEMPIO 8

Risoluzione di (+)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina (composto della formula Ia)

A 5,0 g (11,70 millimoli) di 14-dimetossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/-chinolizina si aggiungono 35,0 ml di acetone e 3,08 g (8,2 millimoli) di acido (-)-dibenzoil-d-tartarico. Quindi la miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore, i cristalli precipitati vengono filtrati via, lavati con acetone ed essiccati.

Così si ottengono 4,77 g (6,08 millimoli) di (-)-1  $\alpha$ -(2'-dicarbometossi-2'-idrossimetil-etil)-1  $\beta$ -etil-1,2,3,4,6,7-esaidroindolo/2,3-a/chinolizionio-dibenzoil-tartrato. Il contenuto di base del prodotto è 53,9% in conformità della titolazione con acido perclorico.

$$[\alpha]_D^{20} = -73,2^\circ \text{ (c = 1 dimetilformammide)}$$

Punto di fusione: 147-149°C (decomposizione)

resa a 52,0%

Quindi si aggiungono 10 ml di soluzione al 6% di carbonato di sodio al filtrato ad una temperatura da 20 a 25°C e si aggiungono lentamente 30 ml di acqua. La sostanza precipitata viene filtrata via, lavata con acqua acetonica al 5% ed essiccata. Così si ottengono 2,35 g (5,5 mmoli) di (+)-14-dimetossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina. Contenuto di ingrediente attivo sulla base della titolazione con acido perclorico: 99,7%

$$[\alpha]_D^{20} = +101,5^\circ \text{ (c = 1 diclorometano)}$$

Punto di fusione: 142-150°C (decomposizione)

resa: 47,0%

#### ESEMPIO 9

Risoluzione di (+)-14-dimetossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina (composto della formula Ia)

A 17,2 g (40 mmoli) di (+)-14-dimetossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-

ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina si aggiungono 150 ml di metanolo e 15,2 (40 mmoli di acido (-)-dibenzoil-d-tartarico. Quindi la miscela di reazione viene agitata per due ore ad una temperatura da 20 a 25°C, il prodotto precipitato viene filtrato via, lavato con metanolo ed essiccato. Così si ottengono 16,48 g (21 mmoli) di (-)-1 $\alpha$ -(2'-dicarbometossi-2'-idrossimetiletil)-1 $\beta$ -etil-1,2,3,4,6,7-esaidroindolo/2,3-a/chinolizioni-dibenzoiltartrato.

Il contenuto di base del prodotto è 54,1% in conformità della titolazione con acido perclorico.

$$[\alpha]_D^{20} = -73,5^\circ \text{ (c = 1 dimetilformammide)}$$

Punto di fusione: 146-149°C decomposizione

resa: 52,5%.

Il filtrato viene evaporato sottovuoto, il residuo di evaporazione viene sciolto in 50 ml di diclorometano ed estratto con 80 ml di soluzione al 5% di carbonato di sodio. Il filtrato viene evaporato sottovuoto, si aggiungono 20 ml di acetone al residuo di evaporazione ad una temperatura da 20 a 25°C, e si aggiungono lentamente 50 ml di acqua con agitazione. La sostanza precipitata viene filtrata via, lavata con acqua ed essiccata. Così si ottengono 7,94 g (18,6 mmoli) di (+)-14-dimetossicarbonil-1 $\alpha$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina. Contenuto di ingrediente attivo (sulla base della titolazione con acido perclorico: 99,6%.

$$[\alpha]_D^{20} = +100,2^\circ \text{ (c = diclorometano)}$$

Punto di fusione: 144-150°C (decomposizione)

Resa: 46,5%

#### ESEMPIO 10

Risoluzione di (+)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindo-

10/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina (composto della formula Ia)

A 1,82 g (4 mmoli) di 14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina racemica si aggiungono 18 ml di etanolo e quindi 1,5 g (4 mmoli) di acido (+)-dibenzoil-d-tartarico.

Così si ottengono 1,7 g (di (+)-1  $\beta$ -(2'-dicarbetossi-2'-idrossimetil-etil)-1  $\Delta$ -etil-1,2,3,4,6,7-esaidroindolo/2,3-a/chinolizinio-dibenzoil-d-tartrato. Il contenuto di base del prodotto è 55,0% in conformità della titolazione con acido perclorico.

$[\alpha]_D^{20} = +72,6^\circ$  (c = 1 dimetilformammide)

Punto di fusione: 139-141°C (decomposizione)

resa: 53,5%.

L'acqua madre viene evaporata fino alla metà del suo volume originale sottovuoto. Al residuo si aggiungono 10 ml di soluzione al 5% di carbonato di sodio ad una temperatura di 20°C, e quindi si aggiungono 5 ml di acqua. La sostanza precipitata viene filtrata via, lavata con acqua etanolica al 5% ed essiccata.

Così si ottengono 0,82 g (55%) di (-)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina.

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

Punto di fusione: 134-136°C (decomposizione)

#### ESEMPIO 11

Preparazione di (-)-1  $\beta$ -(2'-dietossicarbonil-2'idrossimetil-etil)-1  $\Delta$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/ chinolizina (I; R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> = etile, R<sup>3</sup> = -CH<sub>2</sub>OH)

30,0 g (0,066 moli) di (+)-14-dietossicarbonil-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/-tetraidropirani/2,3-c/chinolizina vengono sciolti in 60 ml di dimetilformammide, quindi idrogenati in presenza di 0,3 g di catalizzatore al 10%

palladio su carbon dolce ad una temperatura di 40°C sotto pressione atmosferica. La quantità calcolata di idrogeno viene ripresa dalla miscela entro circa 2 ore, quindi il catalizzatore viene filtrato via, si aggiungono 100 ml di acqua alla miscela di reazione e la soluzione viene estratta 3 volte con 50 ml di cloroformio.

La fase organica viene lavata con 2 x 40 ml di acqua, essiccata su solfato di sodio ed evaporata fino a secchezza sotto vuoto. Il residuo viene ripreso con 50 ml di etanolo ed acidificato fino a pH = 4 con etanolo cloridrico. La sostanza cristallina precipitata viene filtrata via e lavata con etanolo. Così si isolano 29,5 g (91% del composto desiderato, punto di fusione 215-218°C.

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

IR (KBr): 3340 (OH, NH) ; 1730 (CO); 1240 (beta-OH); 1040 (C-OH)  $\text{cm}^{-1}$

MS (M/e, %): 456 (M<sup>+</sup>:7); 426 (83); 411 (10); 397 (7); 381 (45); 353 (15); 307 (15); 267 (100); 197 (7); 184 (5); 169 (11).

## ESEMPIO 12

Preparazione di (-)-1  $\beta$  -(2'-dietossicarbonil-2'-idrossimetiletil)-1  $\Delta$  -etil-1,2,3,4,6,7,12, 12b-ottaidroindolo-/2,3-a/chinolizina idrocluro

(I; R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> = etile R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>OH)

A 4,56 g (10 mmoli) di (-)-1  $\beta$  -(2'-dietossicarbonil)-2'-idrossimetil-etil)-1  $\Delta$  -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b -ottaidro/2,3-a/chinolizina si aggiungono 30 ml di etanolo e 0,56 g (10 mmoli) di idrossido di potassio sciolti in 3 ml di acqua e la miscela di reazione viene agitata per un'ora ad una temperatura da 20 a 25°C. Quindi l'etanolo viene distillato via sottovuoto e si aggiungono 20 ml di acido acetico e 1,28 g (20 mmoli) di nitrito di sodio sciolti in 3 ml di acqua ad una temperatura da 10 a 15°C.

La miscela di reazione viene mantenuta a questa temperatura per due ore, quindi raffreddata al di sotto di 10°C e vengono aggiunti 12 ml di acido cloridrico al 18% e il prodotto viene precipitato. La sostanza così ottenuta viene filtrata via, lavata con acqua ed essiccata. Così si ottengono 3,44 g (8,2 mmoli) del prodotto desiderato. Resa 82% punto di fusione 257-260°C

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

#### ESEMPIO 13

Preparazione del etilestere dell'acido (+)-cis-apovincaminico

4,75 g (0,025 moli) di acido p-toluensolfonico monoidrato vengono essiccati con toluene alla temperatura di riflusso sotto atmosfera sotto pressione atmosferica in un pallone equipaggiato con un distillatore Marcusson, quindi la quantità di toluene viene addizionata a 70 ml e si aggiungono 4,2 g (0,01 moli di (-)-1 $\beta$ /(2'-etossicarbonil-2'-idrossimmino)-etil/-1 $\alpha$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12a-ottaidroindolo/2,3-a/chinolizina idrocloruro. Quindi la miscela di reazione viene fatta bollire a riflusso per 1,5 ore, dopo di che viene raffreddata a temperatura ambiente e si aggiungono 30 ml di acqua. Il pH della miscela viene fissato a 9 con soluzione acquosa di idrossido di ammonio. Dopo la separazione la fase di toluene viene essiccata, chiarificata con carbon dolce, filtrata via e il filtrato viene evaporato sottovuoto finchè si ottiene una sostanza oleosa. Il residuo di evaporazione viene bollito con 5 ml di etanolo, la sostanza precipitata viene filtrata via a 5°C ed essiccata. Così si ottengono 3,14 g del prodotto desiderato. Resa 90% punto di fusione 148-151°C

$[\alpha]_D^{20} = +147^\circ$  (c = 1 cloroformio).

#### ESEMPIO 14

Preparazione di (-) eburnamonina (3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )

Aria viene condotta attraverso una miscela di 3,71 g (0,01 moli) di (-)-1 $\beta$ -

etil-1 $\beta$ -(2'-metossicarbonil-2'-idrossimminoetil)-1,2,3,4,6,7,12,12a -ottaidroindolo /2,3-a/chinolizina, 50 ml di acqua e 2,0 g (0,05 moli) di idrossido di sodio con un solido ad una temperatura da 92 a 96°C per 1,5 ore sotto agitazione. Quindi la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente e si aggiungono 7,4 g (0,075 moli) di soluzione acquosa al 37% di acido cloridrico) e la miscela viene agitata per 1,5 ore ad una temperatura da 95 a 100°C. Dopo di ciò la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, si aggiungono 30,0 ml di diclorometano, quindi il pH della miscela viene regolato a 9 aggiungendo soluzione acquosa concentrata di idrossido di ammonio. Le fasi vengono separate, la fase acquosa viene estratta con 2 x 5 ml di diclorometano, le fasi organiche vengono unificate, essiccate su solfato di sodio anidro solido e quindi filtrate via. Il solvente del filtrato viene cambiato a 6,0 ml di metanolo mediante distillazione atmosferica. Quindi la miscela di reazione viene raffreddata ad una temperatura di 0°C, la sostanza precipitata viene filtrata via, lavata con una piccola quantità di metanolo raffreddato ed essiccata. Così si ottengono 2,83 g del prodotto desiderato.

Resa: 96,5%

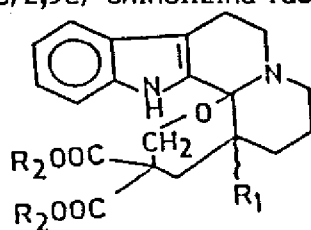
Punto di fusione: 176,5-177,5°C

$[\alpha]_D^{20} = -94^\circ\text{C}$  (c = 1 cloroformio)

Contenuto di sostanza: 99,2% (in conformità dell'analisi con cromatografia liquida ad alta pressione)

#### RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di originali derivati diesterei di ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropiranile/2,3c/-chinolizina racemici od otticamente attivi della formula Ia



etil-1 $\beta$ -(2'-metossicarbonil-2'-idrossimminoetil)-1,2,3,4,6,7,12,12a -ottaidroindolo /2,3-a/chinolizina, 50 ml di acqua e 2,0 g (0,05 moli) di idrossido di sodio con un solido ad una temperatura da 92 a 96°C per 1,5 ore sotto agitazione. Quindi la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente e si aggiungono 7,4 g (0,075 moli) di soluzione acquosa al 37% di acido cloridrico) e la miscela viene agitata per 1,5 ore ad una temperatura da 95 a 100°C. Dopo di ciò la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, si aggiungono 30,0 ml di diclorometano, quindi il pH della miscela viene regolato a 9 aggiungendo soluzione acquosa concentrata di idrossido di ammonio. Le fasi vengono separate, la fase acquosa viene estratta con 2 x 5 ml di diclorometano, le fasi organiche vengono unificate, essiccate su solfato di sodio anidro solido e quindi filtrate via. Il solvente del filtrato viene cambiato a 6,0 ml di metanolo mediante distillazione atmosferica. Quindi la miscela di reazione viene raffreddata ad una temperatura di 0°C, la sostanza precipitata viene filtrata via, lavata con una piccola quantità di metanolo raffreddato ed essiccata. Così si ottengono 2,83 g del prodotto desiderato.

Resa: 96,5%

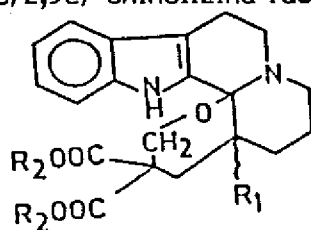
Punto di fusione: 176,5-177,5°C

$[\alpha]_D^{20} = -94^\circ\text{C}$  (c = 1 cloroformio)

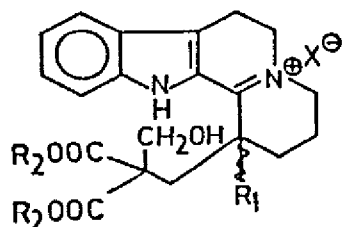
Contenuto di sostanza: 99,2% (in conformità dell'analisi con cromatografia liquida ad alta pressione)

#### RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di originali derivati diesterei di ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropiranile/2,3c/-chinolizina racemici od otticamente attivi della formula Ia

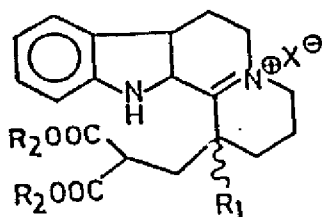


in cui  $R^1$  ed  $R^2$  sono indipendentemente alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio ed i loro sali di addizione acida della formula Ib



Ib

in cui  $R^1$  ed  $R^2$  sono lo stesso come definito sopra in questa relazione ed X rappresenta un residuo acido, che comprende le operazioni di far reagire un derivato di esaidroindolo/2,3-a/chinolizininio della formula II

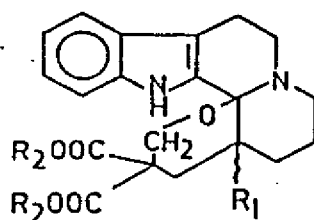


II

in cui  $R^1$ ,  $R^2$  ed X sono lo stesso come definito in precedenza in questa relazione, con formaldeide in presenza di una base e se lo si desidera risolvere il composto racemico della forma Ia così ottenuto e/o trasformare lo stesso in un sale di addizione acida della formula Ib.

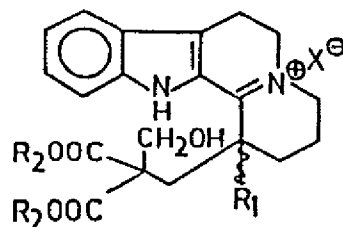
2. Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 1 che comprende il fatto di effettuare la reazione in un solvente organico inerte oppure una miscela di solvente acquosa.

3. Derivati diesteri di ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropirani/2,3-c/chinolizina originali racemici ed otticamente attivi della formula Ia



Ia

in cui  $R^1$  ed  $R^2$  sono indipendentemente alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio e  
loro sali di addizione acida della formula Ib



Ib

in cui  $R^1$ ,  $R^2$  sono lo stesso come descritto in precedenza in questa relazione ed X  
rappresenta un residuo acido.

4. (+)-1-Etil-14-dietossicarbonil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropiranil/2,3-c/chinolizina e suoi sali di addizione acida.

5. (+)-1-etil-14-dimetossicarbonil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropiranil/2,3-c/chinolizina e suoi sali di addizione acida.

6. (-)-14-dietossicarbonil-1  $\beta$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropiranil-/2,3-c/chinolizina.

7. (+)-14-dietossicarbonil-1-  $\alpha$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo-/2,3-a/tetraidropiranil/2,3-c/chinolizina.

8. (+)-14-dimetossicarbonil-1-  $\alpha$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-indolo/2,3-a/tetraidropiranil/2,3-c/chinolizina.

9. (-)-14-dimetossicarbonil-1  $\beta$ -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidroindolo/2,3-a/tetraidropiranil/2,3-c/chinolizina.

pp. RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.

Il mandatario:

**RICCARDI Sergio**  
Consulente in Proprietà Industriale

