



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 21 450.741	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
17689/73	18-12-1.973	SUIZA
1621/74	6- 2-1.974	SUIZA
1765/74	8- 2-1.974	SUIZA

43 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE VINCAMINA.

71 SOLICITANTE (S)  
SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Basilea, Suiza.

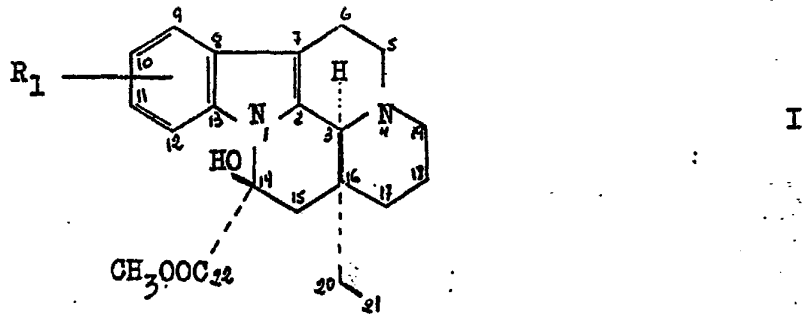
72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. JAIME GOMEZ-ACEBO y MODET.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de vincamina, preparado por el proceso (c), según se describe a continuación.

5. De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I,

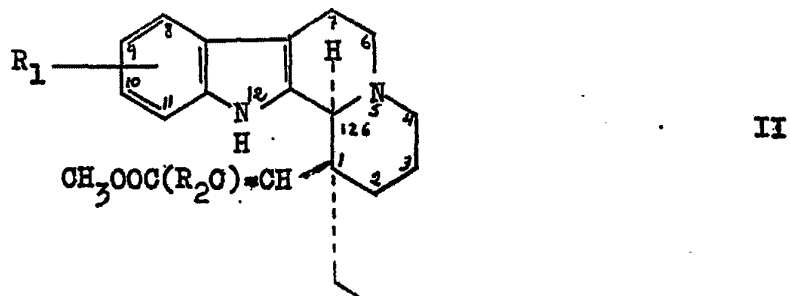


en donde  $R_1$  es bromo, flúor, cloro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

10. El alquilo o alcoxi inferior se refiere a 1 a 4 átomos de carbono.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

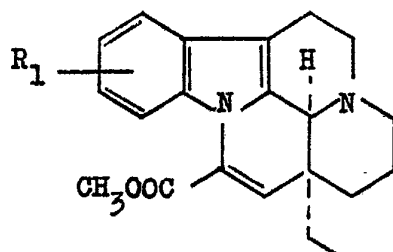
15. a) se cicliza un compuesto de fórmula II,



en donde  $R_1$  es bromo, flúor, cloro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior, y  $R_2$  es alquilo inferior, en presencia de un ácido.

o b) se trata un compuesto de fórmula

5. mula III,

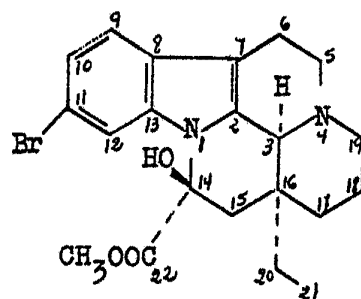


III

en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, a una temperatura inferior a  $0^{\circ}\text{C}$  con un haluro de hidrógeno, y a continuación se hidroliza el producto de la reacción resultante.

10.

o c) se broma vincamina para producir un compuesto de fórmula I'.



I'

15.

La variante a) del procedimiento puede efectuarse, p.ej., usando una solución de haluro de hidrógeno, p. eje. ácido clorhídrico en metanol, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno acuoso en ácido acético glacial. Puede usarse una temperatura entre  $0^{\circ}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ , preferentemente una temperatura entre 10 y  $60^{\circ}\text{C}$ .

La etapa de reacción b) puede efec

5. tuarse como sigue: El compuesto de fórmula III puede dejarse reaccionar a una temperatura inferior a 0°C, preferentemente a una temperatura de -150 a -20°C, con un haluro de hidrógeno preferentemente completamente seco y preferentemente libre de halógeno. Se prefiere el bromuro de hidrógeno como haluro de hidrógeno, aunque también puede usarse cloruro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno.

10. A continuación la solución de la reacción puede evaporarse hasta sequedad, el residuo puede luego suspenderse, a una temperatura inferior a 0°C, preferentemente a una temperatura de -150 a -20°C, en un disolvente adecuado que no se congele a la temperatura de la reacción, p.eje. acetona o tetrahidrofurano. A continuación puede añadirse una mezcla conteniendo agua, adecuada, que no se congele a la temperatura de la reacción, y que contiene un disolvente tal como acetona o tetrahidrofurano, una base orgánica o inorgánica, p.ej. piridina, hidrogenocarbonato de sodio o un hidróxido de álcali, y agua, preferentemente a una proporción por volumen de 70:20:10.

15. Convenientemente se deja que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente.

20.

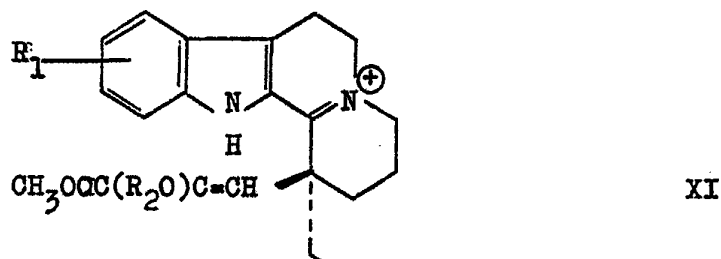
25. La variante c) del procedimiento puede efectuarse en la forma usual para la introducción de bromo en el núcleo aromático de tales compuestos. Puede usarse un catalizador tal como cloruro de hierro (III) o bromuro de hierro (III), tribromuro de boro, cloruro de cinc (II), cloruro de aluminio o yodo. La reacción puede efectuarse, p.ej. suspendiendo vincamina ópticamente activa o racémica en un disolvente inerte, p.ej. cloroformo, clorobenceno, cloruro de metileno.

30. Las temperaturas adecuadas son de -20 a +20°C. Preferentemente se añade bromo en una solución de

uno de los disolventes inertes arriba indicados a la vincamina en una solución similar.

Un compuesto de fórmula II, usado como material inicial en la variante a) del procedimiento, puede obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula XI,

5.



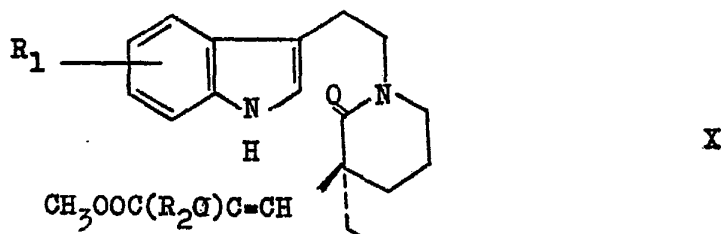
en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, y  $R_2$  es alquilo inferior.

10. La reducción puede efectuarse ya sea catalíticamente o en presencia de un compuesto organometálico. La reducción catalítica se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, p.ej. metanol o etanol, con la adición de una base débil, p.ej. acetato de potasio o dietilamina. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente y a presión normal. De los catalizadores de hidrogenación usuales los preferidos son los catalizadores de paladio, especialmente sobre soportes. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, la mezcla de la reacción se sigue elaborando, p.ej. de tal modo que se separa el catalizador mediante filtración, se aísla el éster enólico resultante de fórmula II, en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, del filtrado en forma conocida, se purifica y, si se desea, se separa cromatográficamente cualquier mezcla de los isómeros Z y E.

25. La reducción puede efectuarse alternativamente con compuestos organometálicos, preferentemente

- hidruro de litio y aluminio. La reducción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, preferentemente éteres cíclicos o de cadena abierta, p.ej. tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, éter dietilenoglicol-dimetílico o éter dibutílico. La
5. reducción se efectúa preferentemente a una temperatura entre aprox. 0° y 80°C. La descomposición del complejo de la reacción se efectúa a continuación en forma conocida, y los éteres anólicos resultantes de fórmula II, en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, se aislan de la mezcla de la reacción
10. y se purifican.

Un compuesto de fórmula XI puede obtenerse sometiendo un compuesto de fórmula X,



15. en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, y  $R_2$  es alquilo inferior, a un cierre de anillo según Bischler-Napieralski.

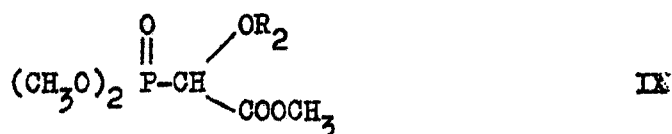
- La reacción puede efectuarse convenientemente disolviendo el compuesto de fórmula X en oxiclorigenato de fósforo o ácido polifosfórico o en una mezcla de ambos, e hirviendo convenientemente en una atmósfera de nitrógeno u
20. otro gas inerte.

- Alternativamente puede efectuarse el cierre de anillo disolviendo el compuesto de fórmula X en una mezcla de oxiclorigenato de fósforo y ácido polifosfórico y un disolvente inerte tal como tolueno, clorobenceno o cloroformo, y calentando preferentemente a una temperatura de 60 a
- 25.

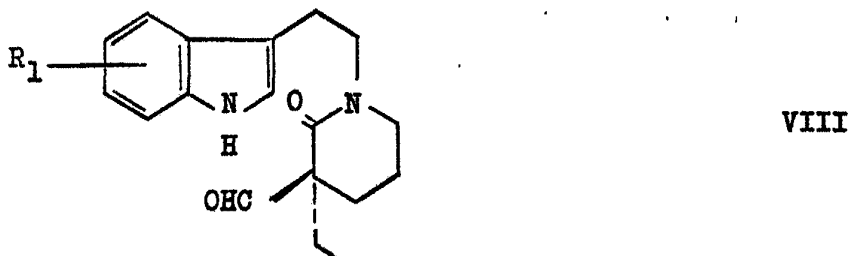
1202C.

5. La sal de imonio resultante de fórmula XI puede aislarse de la mezcla de la reacción en forma conocida. La sal de fórmula XI puede convertirse en la forma de sal de perclorato mediante precipitación con perclorato de sodio acuoso al 10% a partir de una solución metanólica, o mediante distribución de la sal de imonio de fórmula XI entre perclorato de sodio al 10% etanol y cloruro de metileno.

10. Un compuesto de fórmula X puede obtenerse condensando un compuesto de fórmula IX,



en donde R<sub>2</sub> es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula VIII,



15. en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado.

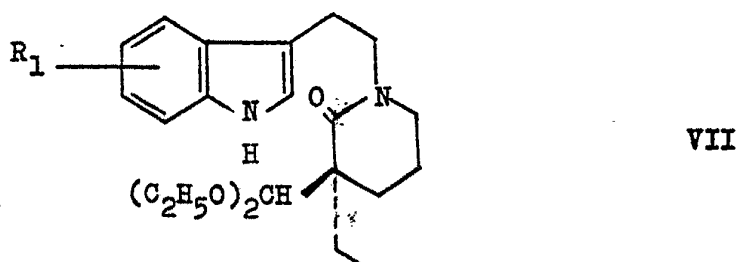
La reacción puede efectuarse, p.ej. en un disolvente orgánico inerte, p.ej. 1,2-dimetoxietano, tetra hidrofurano, dioxano, éter dietílico o dimetilformamida.

20. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente de condensación fuertemente básico, p.ej. una amida de metal alcalino tal como amida de sodio, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, o un al-

coholato de metal alcalino tal como butilato terc. de potasio o metilato de sodio. La reacción puede efectuarse convenientemente a temperatura ambiente.

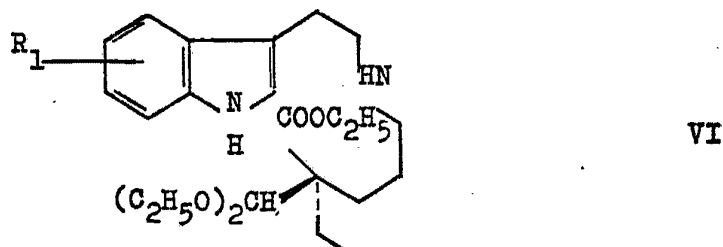
5. La mezcla resultante contiene las formas de isómeros Z y E del compuesto de fórmula X, que puede aislarse como tal de la mezcla de la reacción en forma conocida p.ej. cromatográficamente, o puede separarse ulteriormente en las formas de isómeros Z y E en forma conocida.

10. El compuesto de fórmula VIII puede obtenerse tratando un compuesto de fórmula VII,



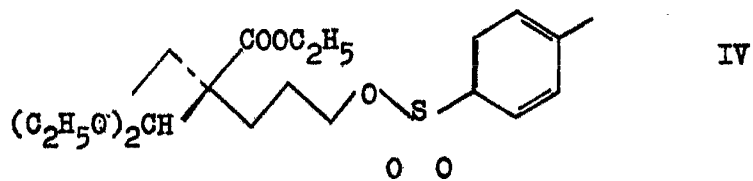
en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, con un ácido p.ej. ácido acético acuoso, p.ej. al reflujo.

15. Un compuesto de fórmula VII puede obtenerse fundiendo un compuesto de fórmula VI,

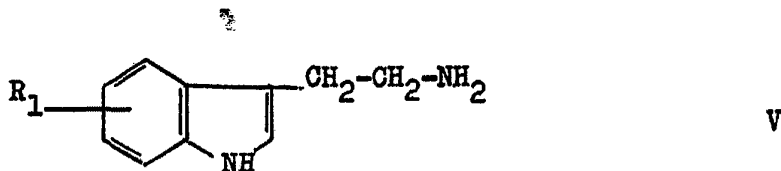


en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, con imidazol.

20. Un compuesto de fórmula VI puede producirse reaccionando dietilacetal de éster etílico del ácido (S)-etil- $\gamma$ -(p-toluenosulfoniloxi)prop-1-il/malon-aldehídico de fórmula IV



con un derivado de triptamina de fórmula V,



en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado.

5. Los compuestos de fórmula III, usados como materiales iniciales en la variante b) del procedimiento, pueden obtenerse de la reacción descrita en la variante a) del procedimiento.

10. Un compuesto de fórmula I puede obtenerse en forma racémica usando materiales iniciales racémicos. Alternativamente puede obtenerse un compuesto de fórmula I en forma de isómero óptico individual, substancialmente libre de su antípoda óptico, en la forma usual. Por ejemplo, puede usarse la cristalización fraccionada de la sal diaestereoisomérica, ya sea del compuesto de fórmula I o de los materiales iniciales para el mismo.

15. En cuanto no se describa particularmente la preparación de cualquier material inicial particular, estos compuestos pueden prepararse en la forma usual, o mediante procedimientos análogos a los procedimientos aquí descritos, o mediante procedimientos análogos a los procedimientos conocidos.

20. La separación de los isómeros tam-

bién puede efectuarse en la forma usual.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual y viceversa. Un ácido adecuado es el ácido bromhídrico.

5.

En los siguientes ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

Los valores de rotación óptica han sido determinados con cloroformo como disolvente en todos los compuestos ópticamente activos.

10.

EJEMPLO 1:    (3S,14S,16S)-10-fluoro-vincamina y  
                  (3S,16S)-10-fluoro-apovincamina  
                  (variante a) del procedimiento)

15. 10 cc de bromuro de hidrógeno al 33% en ácido acético se añaden a 3,86 g de una mezcla de los isómeros Z y E del éster metílico del ácido 3- $\sphericalangle$ (1S,12bS)-1-etil-9-fluoro-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo-(2,3-a)quinelicin-1-il-2-metoxi-propenoico, y la mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno durante
20. media hora en un baño de 60°. La subsiguiente concentración mediante evaporación proporciona una espuma. Esta se seca a 50°/20mm y se pulveriza. El residuo se disuelve en 20 cc de cloruro de metileno, se añade por gotas a 20 cc de amoníaco 2 normal agitado a 0°, la fase de agua se separa, se extrae nuevamente con 10 cc de cloruro de metileno, la primera fase orgánica y luego la segunda fase orgánica se lavan con 20 cc de la misma agua de lavado, se combinan, se secan con 3 g de sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación a 30°/20mm. La espuma parda resultante se cromatografía sobre 100 g de gel
25. de sílice 0,05-0,20 mm, se aplica con cloruro de metileno/meta-
- 30.

5. nol (99:1) sobre una columna larga delgada, en fracciones de 100 cc de la misma mezcla de disolvente. Las fracciones 8 a 13 contienen la cantidad principal, las fracciones 14 a 30 cantidades más pequeñas de (3S,16S)-10-fluoro-apovincamina, que puede cristalizarse de metanol. Las fracciones siguientes 31 a 36 se eluyen con cloruro de metileno/metanol (98:2) y contienen (3S,14S,16S)-10-fluoro-vincamina.

(3S,14S,16S)-10-fluoro-vincamina:

P.F. 218° (desc.);  $[\alpha]_D^{20} = -4,1^\circ$  (1 %, CHCl<sub>3</sub>).

10. Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 megaciclos por segundo):

0,89 (T, 7 c.p.s./H<sub>3</sub>C(21)/3H)  
1,17 - 3,44 (M /14 H)  
entre ellos a 2,10 + 2,20 (AB,15 c.p.s./H<sub>2</sub>C(15))  
3,80 (S /H<sub>3</sub>COOC(22)/3 H)  
15. 3,88 (S /HC(3) /1 H)  
4,62 (S /HOC(14) /1 H / cambiabile)  
6,66 - 7,20 (M /HC(9,11,12)/3 H)

(3S,16S)-10-fluoro-apovincamina:

P.F. 174°;  $[\alpha]_D^{20} = +155^\circ$  (1 %, CHCl<sub>3</sub>).

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 megaciclos por segundo):

- 1,01 (T, 7 c.p.s./ $\text{H}_3\text{C}(21)$ / 3H)  
1,22 - 3,53 (M / 12 H)  
entre ellos a 1,91 (Q, 7 c.p.s./ $\text{H}_2\text{O}(20)$ )  
5. 3,93 (S / $\text{H}_3\text{COOC}(22)$ /3 H)  
4,11 (S / $\text{HC}(3)$  /1 H)  
6,14 (S / $\text{HC}(15)$  /1 H)  
6,70 - 7,27 (M / $\text{HC}(9,11,12)$ /3 H)

El éster metílico del ácido 3-

10.  $\angle(1\text{S},12\text{bS})$ -1-etil-9-fluoro-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo-  
 $\angle 2,3\text{-a}$ quinolicin-1-il $\angle$ -2-metoxi-propencico, usado como mate-  
rial inicial, se produce como sigue:

a) (S)-3-etil-3-dietoximetil-1- $\angle$ 2-(5-fluoro-indol-3-il)-etil $\angle$ -  
2-piperidona.

15. 100 milimoléculas-gramo de dieti-  
lacetil del éster etílico del ácido (S)-etil- $\angle$ 3-(p-toluenosul-  
foniloxi)-prop-1-il $\angle$ -malonaldehídico, bruto, se disuelven en  
50 cc de dimetilsulfóxido a una temperatura de baño de 30 $^{\circ}$ , se  
añade lentamente, con agitación, una solución de 17,82 g de  
20. 5-fluoro-triptamina en 50 cc de dimetilsulfóxido, y se agita a  
30 $^{\circ}$  durante 16 horas. A continuación se añaden por gotas a 23 $^{\circ}$   
con agitación, 200 cc de una solución 2 normal de carbonato de  
sodio y 100 cc de tolueno. La mezcla resultante se filtra y se  
lava con 50 cc de tolueno. La fase de agua del filtrado se se-  
para, se extrae con 50 cc de tolueno, y ambas fases de tolueno.  
25. se lavan sucesivamente con 200 cc de la misma mezcla agua/etanol  
(80:20). Las fases de tolueno combinadas se agitan con 20 g de  
sulfato de sodio, se filtra y se evapora a 40 $^{\circ}$ /20 mm, con lo  
cual se obtiene éster etílico del ácido (S)-2-etil-2-dietoxime-

til-5- $\lceil$ 2-(5-fluoro-indol-3-il)-etilamino $\rceil$ -pentanoico, bruto, en forma de aceite amarillo, claro. El producto así obtenido puede usarse sin mayor purificación para la reacción con imidazol.

- Este material bruto se mezcla con
5. 100g de imidazol. La mezcla se funde a 100 $\circ$  y se deja a 130 $\circ$  en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de enfriar la solución de la reacción hasta 100 $\circ$ , el material fundido se vierte dentro de 80 cc de tolueno con una temperatura de 100 $\circ$ . La solución que se enfría con agitación comienza a formar
10. cristales a 45 $\circ$  y a 0 $\circ$  es una masa que aún puede agitarse. A esta masa se le añaden por gotas 300 cc de ácido clorhídrico 6 normal, a 0 $\circ$  con agitación y con fuerte enfriamiento. La fase de agua se separa en frío, se extrae con 50 cc de tolueno, y ambas fases de tolueno se lavan con 100 cc de la misma solución acuosa de amoníaco 2 normal. Después de concentrar las fases combinadas de tolueno mediante evaporación a 40 $\circ$ /20 mm, se obtiene un
15. aceite amarillento, el que se cromatografía sobre 50 partes de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (98:2) en fracciones de 25 partes. Los residuos combinados de las fracciones 8 a
20. 10 proporcionan cristales blancos después de la cristalización de acetato de etilo/hexano (20:80) a 0 $\circ$ , P.F. 101 $\circ$ ,  $\lceil \alpha \rceil_D^{20} = +6,7\circ$  (1%, CHCl<sub>3</sub>), del compuesto a) del título.

b) (S)-3-etil-3-formil-1- $\lceil$ 2-(5-fluoro-indol-3-il)-etil $\rceil$ -2-piperidona

25. 39,05 g de (S)-3-etil-3-dietoximetil-1- $\lceil$ 2-(5-fluoro-indol-3-il)-etil $\rceil$ -2-piperidona se mezclan con 80 cc de ácido acético al 99% y 20 cc de agua. La mezcla se calienta hasta ebullición durante media hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se separa el disolvente median-

- te evaporación; el residuo aceitoso se recoge luego 2 veces en 50 cc de tolueno cada vez y se concentra nuevamente mediante evaporación con el fin de separar la mayor parte del agua y del ácido acético. Después de cristalizar de acetato de etilo/hexano
5. (1:2) a 0<sup>o</sup>, se obtienen cristales parduzcos. P.F. 116<sup>o</sup>;  
 $[\alpha]_D^{20} = -31,52$  (1%, CHCl<sub>3</sub>).
- c) Ester metílico del ácido 3- { (S)-3-etil-1- $\sqrt{2}$ -(5-fluoro-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -2-oxo-3-piperidil } -2-metoxi-propenoico
10. 3,185 g de éster metílico del ácido dimetil-fosfonometoxiacético se añaden por gotas, a temperatura ambiente, a una suspensión de 360 mg de hidruro de sodio en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto en ausencia de humedad. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le añade por gotas a la solución de la reacción una solución
15. de 3,164 g de (S)-3-etil-3-formil-N- $\sqrt{2}$ -(5-fluoro-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -piperidona en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla de la reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 2 horas más, se vierte sobre hielo y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secan y se concentran. Se
20. obtiene un aceite amarillento, que consiste de una mezcla de los isómeros Z y E del éster metílico del ácido 3- { (S)-3-etil-1- $\sqrt{2}$ -(5-fluoro-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -2-oxo-3-piperidil } -2-metoxi-propenoico.
- d) Perclorato de (S)-1-etil-9-fluoro-1-(2-metoxi-2-metoxicarbonil-vinil)-2,3,4,5,7,12-hexahidro-1H-indolo/ $\sqrt{2,3-a}$  quinolicin-5-ilo
25. 4,025 g de una mezcla de los isómeros E/Z del éster metílico del ácido 3- { (S)-3-etil-1- $\sqrt{2}$ -(5-fluoro-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -2-oxo-3-piperidil } -2-metoxi-prope-

- noico se disuelven en 5 cc de oxícloruro de fósforo, y la solución se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. La solución se evapora luego a 60° y 20 mm, y a continuación a 60° durante 15 minutos en alto vacío. Después de recoger en 10 cc de cloroformo, se repite la evaporación en forma análoga, obteniéndose el cloruro de iminio bruto en forma de espuma de color amarillo pardo. 20 g de gel de sílice 0,05-0,20 mm se aplican sobre una columna con cloruro de metileno, el cloruro de iminio bruto se disuelve en cloruro de metileno a 30° y se coloca sobre la columna. Luego se lava con cloruro de metileno hasta poco antes de la aparición de la zona de color pardo oscuro claramente visible en la salida de la columna (100-200 cc). A continuación se eluye con 120 cc de cloruro de metileno/metanol (90:10) y este producto de elución se concentra mediante evaporación a 30°/20 mm hasta que se obtiene una espuma.

- 50 cc de perclorato de sodio al 10% se añaden a agua a 0°, y la solución de la espuma arriba obtenida en 5 cc de metanol se añade por gotas, con agitación. El precipitado de color amarillo claro se filtra a 0°, se lava 2 veces con 20 cc de agua cada vez y se seca con succión. Se separa agua mediante destilación del residuo a 20 mm y a una temperatura del baño de 30° hasta que se obtiene una solución. Esta se añade por gotas, a 0°, a 50 cc de perclorato de sodio (al 10%), el precipitado se filtra en frío, se lava 6 veces con 20 cc de agua con una temperatura de 0° cada vez y se seca con succión. A continuación se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título en forma de una mezcla de los isómeros E y Z.

e) Ester metílico del ácido 3- [(1S,12bS)-1-etil-9-fluoro-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo] 2,3-alquinolicin-1-il-7-2-metoxi-propenoico

- La mezcla de los isómeros E y Z del perclorato de (S)-1-etil-9-fluoro-1-(2-metoxi-2-metoxi-carbonilvinil)-2,3,4,6,7,12-hexahidro-1H-indolo[2,3-a]quinolincin-5-ilo se disuelve a 30<sup>o</sup> en 10 cc de cloruro de metileno/etanol (80:20), y la solución se añade a una mezcla prehidrogenada de 982 mg de acetato de potasio, 2 g de paladio al 10 % sobre carbón y 8 cc de etanol, así como 2 cc de agua. La mezcla de hidrogena luego a temperatura ambiente y a presión normal, con agitación, hasta que se han absorbido 8 milimoléculas-gramo de hidrógeno y cesa prácticamente el consumo de hidrógeno. Después de filtrar a través de Hyflo y de lavar con 20 cc de cloruro de metileno/etanol (80:20), el filtrado se concentra mediante evaporación a 30<sup>o</sup>/20 mm, el residuo se disuelve en 20 cc de cloruro de metileno, se mezcla a 0<sup>o</sup> con 20 cc de amoníaco 2 normal y se divide. La fase orgánica se separa, se extrae con 10 cc de cloruro de metileno, las fases primera y segunda de cloruro de metileno se lavan con 20 cc de la misma agua, se combinan y se secan con sulfato de sodio. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación a 30<sup>o</sup>/20 mm, se pulveriza, y se seca en alto vacío, con lo cual se obtiene una mezcla de los isómeros Z y E del éster metílico del ácido 3-[(1S,12bS)-1-etil-9-fluoro-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-a]quinolincin-1-ilo]-2-metoxi-propenoico en forma bruta como residuo de color amarillo pardo.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- EJEMPLO 2:            (3S,14S,16S)-10-fluoro-vincamina  
(variante b) del procedimiento
- 1 cc de bromuro de hidrógeno absolutamente seco y libre de bromo se condensa con 354,4 mg de (3S,16S)-10-fluoro-apovincamina a -78<sup>o</sup>. Después de agitar a -78<sup>o</sup> durante 15 minutos, la solución resultante se evapora hasta

sequedad a  $-78^{\circ}$  y a una presión de 20 mm, el recipiente de reacción se llena con nitrógeno seco, y se evacúa y se llena con nitrógeno 2 veces más.

5. El residuo se suspende primero a  $-78^{\circ}$  en 5 cc de acetona con una temperatura de  $-78^{\circ}$ , a continuación se añaden 1,5 cc de hidróxido de potasio 10 normal a  $-40^{\circ}$  mientras se agita enérgicamente, la masa resultante se agita a  $-40^{\circ}$  durante 1 hora y se neutraliza con 1 g de dióxido de carbono sólido con agitación. La mezcla de la reacción se divide a continuación entre 20 cc de cloruro de metileno y 7 cc de amoníaco 2 normal, la fase acuosa se extrae con 10 cc de cloruro de metileno y ambas fases de cloruro de metileno se lavan sucesivamente con 5 cc de la misma agua de lavado, se secan con sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación.

15. El residuo es (3S,14S,16S)-10-fluoro-vincamina con pequeñas cantidades de (3S,16S)-10-fluoro-apovincamina y (3S,14R,16S)-10-fluoro-14-epi-vincamina como productos secundarios. La cristalización a partir de tolueno proporciona (3S,14S,16S)-10-fluoro-vincamina con las características indicadas en el Ejemplo 1.

20. La (3R,14R,16R)-10-fluoro-vincamina que tiene las mismas características como (3S,14S,16S)-10-fluoro-vincamina, pero una dirección de rotación inversa, se obtiene en forma análoga, usando (3R,16R)-10-fluoro-apovincamina como material inicial.

25. La 10-fluoro-vincamina racémica se obtiene en forma análoga, usando 10-fluoro-apovincamina racémica como material inicial; P.F.  $230^{\circ}$  (descomp.)

EJEMPLO 3      (3S,16S)-10-metoxi-apovincamina,  
(3S,16S)-10-hidroxi-apovincamina,  
(3S,14S,16S)-10-metoxi-vincamina, y  
(3S,14S,16S)-10-hidroxi-vincamina  
5.            [variante a) del procedimiento]

10.            10 cc de bromuro de hidrógeno al 33% en ácido acético se añaden a 3,985 g de una mezcla de los isómeros Z y E del éster metílico del ácido 3-[ (1S,12bS)-1-etil-9-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo [2,3-a] quino-  
licin-1-il]-2-metoxipropenoico, y se agita en una atmósfera de nitrógeno durante media hora en un baño de 60°. La subsiguiente concentración mediante evaporación proporciona una espuma.  
15.            Esta se seca a 50°/20 mm y se pulveriza. El residuo se disuelve en 20 cc de cloruro de metileno, se añade por gotas a 20 cc de amoníaco 2 normal agitado a 0°, la fase de agua se separa, se extrae con 10 cc de cloruro de metileno, se lava la primera fase orgánica y luego la segunda fase orgánica con 20 cc de la misma agua de lavado, las fases se combinan, se secan con 3 g de sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación a 30°/20  
20.            mm. La espuma parda resultante se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice 0,05-0,20 mm, aplicados con cloruro de metileno/metanol (96:4) sobre una columna larga, delgada, en fracciones de 100 cc con cloruro de metileno conteniendo 4-10 % de metanol.

25.            Los productos se eluyen en el orden siguiente: con cloruro de metileno/metanol (96:4) (3S,16S)-10-metoxi-apovincamina, luego (3S,14S,16S)-10-metoxi-vincamina; con cloruro de metileno/metanol (90:10) (3S,16S)-10-hidroxi-apovincamina, luego (3S,14S,16S)-10-hidroxi-vincamina. La  
30.            (3S,16S)-10-metoxi-apovincamina puede cristalizarse como brom-

hidrato a partir de alcohol isopropílico, la (3S,16S)-10-hidroxi-apovincamina como base a partir de tolueno.

(3S,16S)-10-metoxi-apovincamina:

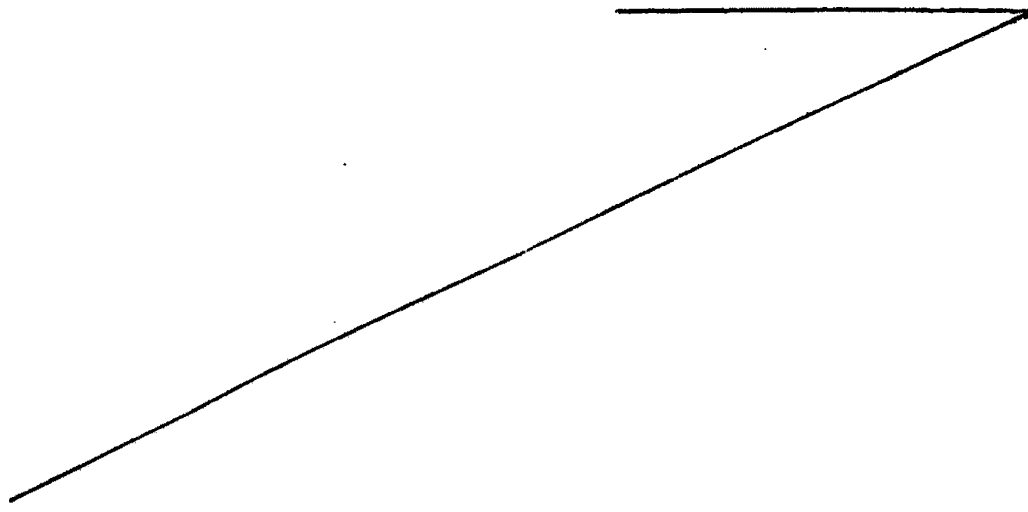
P.F. (bromhidrato) = 2352 (desc.);  $[\alpha]_D^{20}$  (base) = + 1092 (0,25%, CHCl<sub>3</sub>).

5. Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 megaciclos por segundo):

	1,02	(T, 7c.p.s./H <sub>3</sub> C(21)	/ 3 H)
	1,20 - 3,44	(M /	12 H)
	entre ellos a 1,92 (Q, 7 c.p.s./H <sub>2</sub> C(20)		)
	3,85	(S / H <sub>3</sub> C-O-C(10)	/ 3 H)
10.	3,93	(S / H <sub>3</sub> COOC(22)	/ 3 H)
	4,13	(S / HC(3)	/ 1 H)
	6,10	(S / HC(15)	/ 1 H)
	6,78	(Q, 9 + 3 c.p.s./HC(11)	1 H)
	6,91	(D, 3cp.s./HC(9)	/ 1 H)
15.	7,13	(D, 9 cp.s./HC(12)	/ 1 H)

(3S,16S)-10-hidroxi-apovincamina:

P.F. = 2262 (desc);  $[\alpha]_D^{20}$  = + 1212 (0,25%, CHCl<sub>3</sub>).



Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 megaciclos por segundo):

	1,00	(T, 7c.p.s./H <sub>3</sub> C(21)	/ 3 H)
	1,23 - 3,51	(M	/12 H)
	entre ellos a 1,92	(Q, 7c.p.s./H <sub>2</sub> C(20)	)
5.	3,92	(S / H <sub>3</sub> COOC(22)	/ 3 H)
	4,16	(S /HC(3)	/ 1 H)
	ap. 6	(ancho S/HO-C(10, cambiabile	/ 1H )
	6,07	(S / HC(15)	/ 1 H)
	6,68	( Q, 9 + 2 cp.s./HC(11)	/ 1 H)
10.	6,83	(D, 2 c.p.s./HC(9)	/ 1 H)
	7,07	(D, 9 c.p.s./HC(12)	/ 1 H)

(3S,14S,16S)-10-metoxi-vincamina:

P.F. 160° ;  $[\alpha]_D^{20} = + 16,2^{\circ}$  (0,3% CHCl<sub>3</sub>).

Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 megaciclos por segundo):

15.	0,90	(T, 7cp.s./H <sub>3</sub> C(21)	/ 3 H)
	1,12 - 3,43	(M	/ 14 H)
	entre ellos a 2,09 + 2,20	(AB, 14 c.p.s./H <sub>2</sub> C(15)	/ )
	3,80 + 3.82	(2 S /H <sub>3</sub> C-O-C(10) + H <sub>3</sub> COO(22)	/ 6 H)
	3,88	(S /HC(3)	/ 1 H)
20.	4,60	(S /HO-C(14), cambiabile	/ 1 H)
	6,72	(Q, 9+ 3 c.p.s./HO(11)	/ 1 H)
	6,86 - 7,20	(M / HC(9) + HC(12)	/ 2 H)

(3S, 14S,16S)-10-hidroxi-vincamina:

P.F. (hidrogenfumarato) = 207<sup>a</sup> (desc);

25.  $[\alpha]_D^{20}$  (base) = + 25,1<sup>a</sup> (0,25%, CHCl<sub>3</sub>).

Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 megaciclos por segundo):

	0,89	(T, 7 c.p.s./H <sub>3</sub> C(21)	/ 3 H)
	1,14 - 3,51	(M	/ 14 H)
	entre ellos a	2,11 + 2,21 (AB, 14 c.p.s./H <sub>2</sub> C(15)	/ )
5.	3,82	(S /H <sub>3</sub> COOC(22)	/ 5 H)
	3,93	(S /HC(3)	/ 1 H)
	ap. 4,7	(ancho S/HO-C(10) - HO-C(14), cambiable	/ 2 H)
	6,64	(Q, 9 + 3 c.p.s./HC(11)	/ 1 H)
	6,77 - 7,03	(M /HC(9) + HC(12)	/ 2 H)

10. El éster metílico del ácido 3- $\beta$ -(1S,-12bS(-1-etil-9-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo- $\beta$ 2,3-a $\beta$ quinolicin-1-il)-2-metoxipropenoico, usado como material inicial se produce como sigue:

15. a) (S)-3-etil-3-formil-1- $\beta$ 2-(5-metoxi-indol-3-il)-etil-2-piperidona

100 milimoléculas-gramo de dietilacetato del éster etílico del ácido (S)-etil- $\beta$ -(p-toluil-sulfonilo)-prop-1-il-2-malonaldehídico, bruto, se disuelven en 50cc de dimetilsulfóxido a una temperatura del baño de 30 $\text{C}$ , se añade lentamente una solución de 19,02g de 5-metoxi-triptamina en 50cc de dimetilsulfóxido con agitación, y se agita a 30 $\text{C}$  durante 16 horas. A continuación se añaden por gotas a 23 $\text{C}$  200cc de una solución 2 normal de carbonato de sodio y 100 cc de tolueno, con agitación. La mezcla resultante se filtra y se lava con 50cc de tolueno. La fase de agua del filtrado se separa, se extrae con 50cc de tolueno, y ambas fases de tolueno se lavan sucesivamente con 200cc de la misma mezcla agua/etanol (80:20). Las fases de tolueno combinadas se agitan con 20g de sulfato de sodio, se filtran y se concentran mediante evaporación a 40 $\text{C}$ /20mm, con lo cual se obtiene éster

30. etílico del ácido (S)-2-etil-2-dietoximetil-5- $\beta$ 2-(5-metoxi-indol-

-3-il)-etilamino]-pentanoico, bruto, en forma de aceite pardo. El producto así obtenido puede usarse sin mayor purificación para la reacción en imidazol.

- Este material bruto se mezcla con
5. 100 g de imidazol. La mezcla se funde a 100° y se deja a 130° durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la solución de la reacción hasta 100°, el material fundido se vierte dentro de 80 cc de tolueno con una temperatura de 100°. La solución, enfriada con agitación, comienza a formar cristales a 45°, y a 0° es una masa que aún puede agitarse. 300 cc de ácido clorhídrico 6 normal se añaden por gotas a 0° a esta masa con agitación. La fase de agua se separa en frío, se extrae con 50 cc de tolueno, y ambas fases de tolueno se lavan con 100 cc de la misma solución acuosa de amoníaco 2 normal. Las fases
10. combinadas de tolueno proporcionan un aceite pardo [dióxido de carbono] del compuesto a) del título] después de concentrar a 40°/20 mm. Este aceite se mezcla con 80 cc de ácido acético al 99% y 20 cc de agua. La mezcla se calienta hasta ebullición durante media hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar,
15. se evapora el disolvente; el residuo aceitoso se recoge luego 2 veces en 50 cc de tolueno cada vez y se concentra nuevamente mediante evaporación, con el fin de separar la mayor parte del agua y del ácido acético.

- Una cromatografía bruta sobre 10
25. partes de gel de sílice 0,05-0,20 mm con cloruro de metileno; metanol= 98:2 en fracciones, correspondientes a cinco partes; proporciona en las fracciones 5-12 un aceite amarillo, el que puede cristalizarse de acetato de etilo : hexano = 3:7 a 0°. Se obtienen cristales blancos de (S)-3-etil-3-formil-1-[2-(5-metoxi-indol-3-il)-etil]-2-piperidona.
- 30.

P.F. 108°;  $[\alpha]_D^{20} = -24,32$  (1% CHCl<sub>3</sub>).

b) Ester metílico del ácido 3- { (S)-3-etil-1- $\sqrt{2}$ -(5-metoxi-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -oxo-3-piperidil } -2-metoxi-propenoico

5. 3,185 g de éster metílico del ácido dimetil-fosfonometoxiacético se añaden por gotas, a temperatura ambiente, a una suspensión de 360 mg de hidruro de sodio en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto en ausencia de humedad. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le añade a la solución de la reacción, por gotas y a temperatura ambiente, una solución de 3,284 g de (S)-3-etil-3-formil-N- $\sqrt{2}$ -(5-metoxi-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -piperidona en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto, con agitación, en el transcurso de 30 minutos. La mezcla de la reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 2 horas más, se vierte sobre hielo y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secan y se concentran. Se obtiene un aceite amarillento, que consiste de una mezcla de los isómeros Z y E de éster metílico del ácido 3- { (S)-3-etil-1- $\sqrt{2}$ -(5-metoxi-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -oxo-3-piperidil } -2-metoxi-propenoico.

20. c) Perclorato de (S)-1-etil-9-metoxi-1-(2-metoxi-2-metoxicarbonilvinil)-2,3,4,6,7,12-hexahidro-1H-indolo $\sqrt{2,3-a}$ quinolin-5-ilo

25. 4,145 g de una mezcla de los isómeros Z y E de éster metílico del ácido 3- { (S)-3-etil-1- $\sqrt{2}$ -(5-metoxi-indol-3-il)-etil $\sqrt{2}$ -oxo-3-piperidil } -2-metoxi-propenoico se tratan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1.d), con lo cual se obtiene una mezcla de isómeros del compuesto del título arriba indicado.

d) Ester metílico del ácido 3-[ (1S,12bS)-1-etil-9-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo ] 2,3-a ]-quinolicin-1-il ]-2-metoxi-propenoico

5. La mezcla de isómeros E y Z de perclorato de (S)-1-etil-9-metoxi-1-(2-metoxi-2-metoxicarbonilvinil)-2,3,4,6,7,12-hexahidro-1H-indolo [ 2,3-a ] quinolicin-5-ilo se trata en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 e), con lo cual se obtiene una mezcla de los isómeros Z y E de éster metílico del ácido 3-[ (1S, 12bS)-1-etil-9-metoxi-1,2,3,4,7,12,12b-octahidro-indolo [ 2,3-a ]-quinolicin-1-il ]-2-metoxi-propenoico.

10' EJEMPLO 4: (3S,14S,16S)-10-metoxi-vincamina

[ variante b) del procedimiento ]

15. 1 cc de bromuro de hidrógeno absolutamente seco y libre de bromo se condensa con 447,4 mg de bromhidrato de (3S,16S)-10-metoxi-apovincamina a -78°. Después de agitar a -78° durante 15 minutos, la solución resultante se evapora hasta sequedad a -78° y a una presión de 20 mm, el recipiente de la reacción se llena con nitrógeno seco, y se evacúa y se llena con nitrógeno 2 veces más.

20. El residuo se suspende primero a -78° en 5 cc de acetona con una temperatura de -78°, a continuación se añaden 1,5 cc de hidróxido de potasio 10 normal a -40° mientras se agita enérgicamente, la masa resultante se agita a -40° durante 1 hora y se neutraliza con 1 g de dióxido de carbono sólido con agitación. La mezcla de la reacción se divide luego entre 20 cc de cloruro de metileno y 7 cc de amoníaco 2 normal, la fase de agua se extrae con 10 cc de cloruro de metileno, y ambas fases de cloruro de metileno se lavan sucesivamente con 5 cc de la misma agua de lavado, se secan con sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación.

25.

30.

El residuo es (3S,14S,16S)-10-metoxi-  
vincamina con pequeñas cantidades de (3S,16S)-10-metoxi-apovincamina y (3S,14R,16S)-10-metoxi-14-epivincamina como productos laterales. La cristalización a partir de alcohol isopropílico proporciona (3S,14S,16S)-10-metoxi-vincamina con datos análogos a los indicados en el Ejemplo 3.

La (3R,14R,16R)-10-metoxi-vincamina, que tiene las mismas características como (3S,14S,16S)-10-metoxi-vincamina, pero una dirección inversa de la rotación, se obtiene en forma análoga, usando (3R,16R)-10-metoxi-apovincamina como material inicial.

La 10-metoxi-vincamina racémica se obtiene en forma análoga, usando 10-metoxi-apovincamina racémica como material inicial; P.F. 230<sup>o</sup> (descomp.).

15. EJEMPLO 5: (3S,14S,16S)-10-hidroxi-vincamina  
[variante b) del procedimiento]

1 cc de bromuro de hidrógeno absolutamente seco y libre de bromo se condensa con 357,4 mg de (3S,16S)-10-hidroxi-apovincamina a -78<sup>o</sup>. Después de agitar a -78<sup>o</sup> durante 15 minutos, la solución resultante se evapora hasta sequedad a -78<sup>o</sup> y a una presión de 20 mm, el recipiente de la reacción se llena con nitrógeno seco, y se evacúa y se llena con nitrógeno 2 veces más.

El residuo se suspende primero a -78<sup>o</sup> en 5 cc de acetona con una temperatura de -78<sup>o</sup>, a continuación se añaden 1,5 cc de hidróxido de potasio 10 normal, a -40<sup>o</sup> mientras se agita enérgicamente, y la masa resultante se agita a -40<sup>o</sup> durante 1 hora y se neutraliza con 1 g de dióxido de carbono sólido con agitación. La mezcla de la reacción se divide luego entre 20 cc de cloruro de metileno y 7 cc de amoníaco 2

normal, la fase de agua se extrae con 10 cc de cloruro de metileno, y ambas fases de cloruro de metileno se lavan sucesivamente con 5 cc de la misma agua de lavado, se secan con sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación.

5. El residuo es (3S,14S,16S)-10-hidroxi-vincamina con pequeñas cantidades de (3S,16S)-10-hidroxi-apovincamina y (3S,14R,16S)-10-hidroxi-14-epivincamina como productos laterales. La cristalización a partir de alcohol isopropílico en presencia de ácido fumárico, proporciona cristales de hidrogenfumarato de (3S,14S,16S)-10-hidroxi-vincamina. alcohol isopropílico con los datos indicados en el Ejemplo 3.

10. La (3R,14R,16R)-10-hidroxi-vincamina, que tiene las mismas características como (3S,14S,16S)-10-hidroxi-vincamina, pero una dirección inversa de la rotación, se obtiene en forma análoga, usando (3R,16R)-10-hidroxi-apovincamina como material inicial.

15. La 10-hidroxi-vincamina racémica se obtiene en forma análoga, usando 10-hidroxi-apovincamina racémica como material inicial; P.F. 230° (descomp.).

20. EJEMPLO 6     (3S,14S,16S)-11-bromo-vincamina

[variante c) del procedimiento]

25. 14,19 g de (3S,14S,16S)-vincamina y 10,81 g de hexahidrato de tricloruro de hierro se suspenden a 02 en 80 cc de cloroformo, y se añaden, por gotas, 14 cc de una solución 1 molar de bromo en cloroformo mientras se agita. Después de seguir agitando a 02 durante media hora, se añaden 120 cc de amoníaco 2 normal, el precipitado de color pardo rojizo se separa mediante filtración, las dos fases del filtrado se separan, la fase de agua se extrae con 40 cc de cloruro de metileno, las fases orgánicas se lavan con agua, se combinan, se
- 30.

secan con sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación.

5. El residuo se recoge a 80 cc de alcohol isopropílico, con lo cual se produce la cristalización espontánea. Estos cristales brutos de (3S,14S,16S)-11-bromo-vincamina se aislan a 0<sup>o</sup>.

10. La (3S,14S,16S)-11-bromo-vincamina pura se obtiene mediante cromatografía de los cristales brutos sobre gel de sílice con cloruro de metileno : metanol = 98:2 como disolvente, y subsiguiente cristalización a partir de alcohol isopropílico.

P.F. 214<sup>o</sup> (descomp.);  $[\alpha]_D^{20} = +8,72$  (1%, CHCl<sub>3</sub>).

Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 megaciclos por segundo):

- |                 |                   |   |        |
|-----------------|-------------------|---|--------|
| 0,86            | (T, 7 c.p.s./     | H <sub>3</sub> C(21)                            | / 3 H) |
| 15. 1,18 - 3,49 | (M                |   | /14 H) |
|                 | entre ellos a ap. | 2,07 + 2,16 (AB, 15 c.p.s./H <sub>2</sub> C(15) |        |
| 3,80            | (ap. S            | / H <sub>3</sub> COOC(22) + HC(3)               | / 4 H) |
| 4,63            | (S                | / HO-C(14), cambiabile                          | / 1 H) |
| 20. 7,04 - 7,48 | (M                | / HC (9 + 10 + 12)                              | / 3 H) |

20. La 11-bromo-vincamina racémica se obtiene en forma analoga, usando vincamina racémica como material inicial; P.F. 230<sup>o</sup> (descomp.).

EJEMPLO 7 (3S,14S,16S)-9-fluoro-vincamina

[variante b) del procedimiento]

25. 1 cc de bromuro de hidrógeno absolutamente seco y libre de bromo se condensa con 354,4 mg de (3S,16S)-9-fluoro-apovincamina a -78<sup>o</sup>. Después de agitar a -78<sup>o</sup> durante 15 minutos, la solución resultante se evapora a sequedad a -78<sup>o</sup> y 20 mm y se seca durante 16 horas bajo estas con-

diciones.

- El residuo se suspende primero a  $-78^{\circ}$  en 5 cc de acetona con una temperatura de  $-78^{\circ}$ , luego se añaden a  $-40^{\circ}$  1,5 cc de hidróxido de potasio acuoso 10 normal mientras se agita enérgicamente, la masa resultante se sigue agitando a  $-40^{\circ}$  durante 1 hora, se neutraliza con 1 g de dióxido de carbono sólido con agitación, se divide entre 20 cc de cloruro de metileno y 7 cc de amoníaco 2 normal, la fase acuosa se extrae con 10 cc de cloruro de metileno, las fases orgánicas se lavan con agua, se secan con sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación.

- El residuo es (3S,14S,16S)-9-fluorovincamina con pequeñas cantidades de (3S,16S)-9-fluoropovincamina y (3S,14R,16S)-9-fluoro-14-epivincamina como productos laterales. La cristalización a partir de tolueno proporciona (3S,14S,16S)-9-fluorovincamina.

P.F.  $210^{\circ}$  (desc.);  $[\alpha]_D^{20} = +6,0^{\circ}$  (1%,  $\text{CHCl}_3$ ).

Espectro de RMN( $\text{CDCl}_3$ , 100 megaciclos por segundo):

- |     |                  |  |        |
|-----|------------------|--|--------|
|     | 0,88             | (T, 7 c.p.s./ $\text{H}_3\text{C}(21)$ )             | / 3 H) |
| 20. | 1,18 - 3,50      | (M   | /14 H) |
|     | entre ellos a ap | 2,09 + 2,17 (AB, 13 c.p.s./ $\text{H}_2\text{O}(15)$ |        |
|     | a                | 3,23 ( $\text{H}_2\text{O}(6)$ )                     |        |
|     | 3,79             | (S / $\text{H}_3\text{COOC}(22)$ )                   | / 3 H) |
|     | 3,86             | (S / HC(3))  | / 1 H) |
| 25. | 4,64             | (S / HO-C(14) cambiabile                             | / 1 H) |
|     | 6,57 - 7,20      | (M / HC(10 + 11 + 12))                               | / 3 H) |

La (3R,14R,16R)-9-fluorovincamina, que tiene las mismas características como (3S,14S,16S)-9-fluorovincamina, pero una dirección inversa de la rotación, se obtiene

en forma análoga, usando (3R,16R)-9-fluoro-apovincamina como material inicial.

EJEMPLO 8 (3S,14S,16S)-11-cloro-vincamina

[variante a) del procedimiento]

5. La (3S,14S,16S)-11-cloro-vincamina

se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 mediante reacción de una mezcla de los isómeros Z y E de éster metílico del ácido 3-[ (1S,12bS)-1-etil-10-cloro-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo [2,3-a]quinolicin-1-il]-2-metoxi-propenoico con bromuro de hidrógeno en ácido acético.

10.

P.F. 222° (desc.);  $[\alpha]_D^{20} = + 1,7 \pm (0,1\%, \text{CHCl}_3)$ .

Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 megaciclos por segundo):

	0,87	(T, 7 c.p.s./ H <sub>3</sub> C(21)	/ 3 H)
	1,08 - 3,46	(M	/14 H)
15.	entre ellos a	2,07 + 2,17 (AB, 14 c.p.s./H <sub>2</sub> C(15)	)
	3,78	(S / H <sub>3</sub> COOC(22)	)y
	3,82	(hombro / HC(3) / juntos 4H);	
	4,55	(ancho / HO-C(14), cambiabile	/ 1 H)
	6,94 - 7,40	(M / HC(9 + 10 + 12)	/ 3 H)

20. EJEMPLO 9 (3S,14S,16S)-9-hidroxi-vincamina

[variante a) del procedimiento]

25. (3S,14S,16S)-9-hidroxi-vincamina se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, mediante reacción de una mezcla de los isómeros Z y E de éster metílico del ácido 3-[ (1S,12bS)-1-etil-8-hidroxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo [2,3-a]quinolicin-1-il]-2-metoxi-propenoico con bromuro de hidrógeno en ácido acético.

P.F. 220° (desc.) de cloruro de metileno;

$[\alpha]_D^{20} = + 13,5 \pm (1 \%, \text{CHCl}_3)$ .

Espectro de RMN ( $CD_3SOCD_3$ , 100 megaciclos por segundo):

	0,83	(T, 7 c.p.s. / $H_3C(21)$	/ 3 H)
	1,02 - 3,40	(M	/14 H)
	entre ellos a	2,13 + 2,21 (AB, 15 c.p.s./ $H_2C(15)$	
5.	a	3,10 (S / $H_2C(6)$	
	3,67	(S / $H_3COOC(22)$	/ 3 H)
	3,71	(S / $HC(3)$	/ 1 H)
	5,69	(S / $1/2 CH_2Cl_2$	/ 2 H)
	6,34	(D 7 c.p.s. / $HC(10)$	/ 1 H)
10.	6,50	(D 8 c.p.s. / $HC(12)$	/ 1 H)
	6,60	(S / $HO-C(14)$ , cambiabile	/ 1 H)
	6,73	(ap. T, 8 + 7 c.p.s./ $HC(11)$	/ 1 H)
	9,06	(S / $HO-C(9)$ , cambiabile	/ 1 H)

EJEMPLO 10: (3S,14S,16S)-12-metilvincamina

15. [variante a) del procedimiento]

La (3S,14S,16S)-12-metil-vincamina se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, mediante reacción de una mezcla de los isómeros Z y E de éster metílico del ácido 3-[(1S,12bS)-1-etil-11-metil-1,2,3,4,6,7, 12,12b-octahidro-indolo]2,3-a]-quinolicin-1-il]-2-metoxi-propenoico con bromuro de hidrógeno en ácido acético.

20. P.F. 224 g (desc.);  $[\alpha]_D^{20} = + 7,6$  g (1 %,  $CHCl_3$ )

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 90 megaciclos por segundo):

	0,89	(T, 7 c.p.s.	/ $\text{H}_3\text{C}(21)$	/ 3 H)
	1,13 - 3,43	(M		/ 17H)
	entre ellos a	2,00 + 2,19	( AB,14c.p.s./ $\text{H}_2\text{C}(15)$	
5.	a	2,47	(S / $\text{CH}_3\text{C}(12)$	
	3,81	(S	/ $\text{H}_3\text{COOC}(22)$	/ 3 H)
	3,86	(S	/ HC(3)	/ 1 H)
	3,99	(S	/ HO-C(14), cambiabile	/ 1 H)
	6,82 - 7,44	(M	/ HC(9 + 10 + 11)	/ 3 H)

10. Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos exhiben particularmente una actividad aumentadora de la vigilancia y psicoestimulante, tal como lo demuestran las pruebas usuales, p.ej. en ratones, por un aumento de la excitabilidad y por una disminución del sueño y aumento de la vigilia en ratas de acuerdo con el electroencefalograma.

15. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes aumentadores de la vigilancia. Para este uso, una dosis diaria indicada es de aprox. 1 a 20. aprox. 500 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 0,25 a a prox. 250 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

25. Los compuestos (3S,14S,16S) son los compuestos preferidos.

El compuesto del Ejemplo 1 es particularmente interesante.

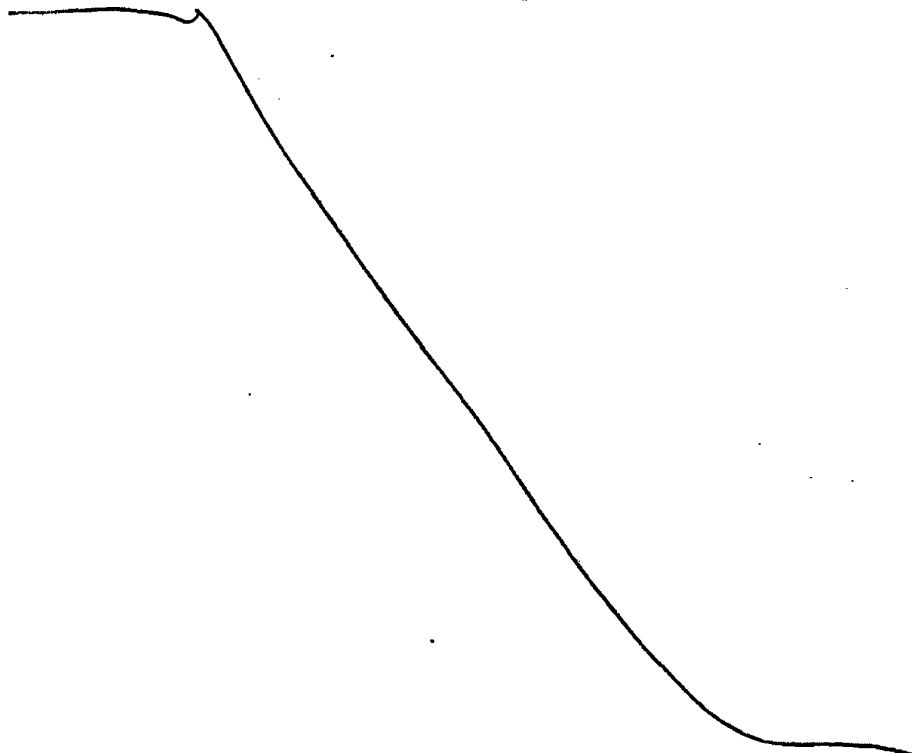
30. Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben

el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma usual. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma

5. de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, p. ej. en forma de una solución o de una tableta.

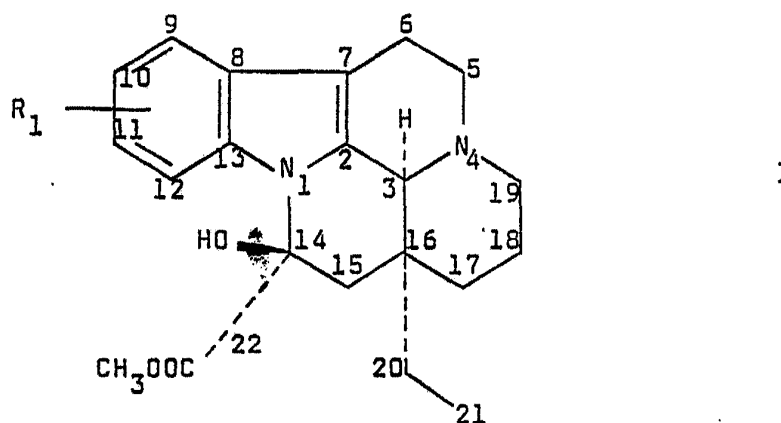
10. Las formas 14-epi de los compuestos de fórmula I son intermediarios útiles para la preparación de compuestos farmacológicamente activos.

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

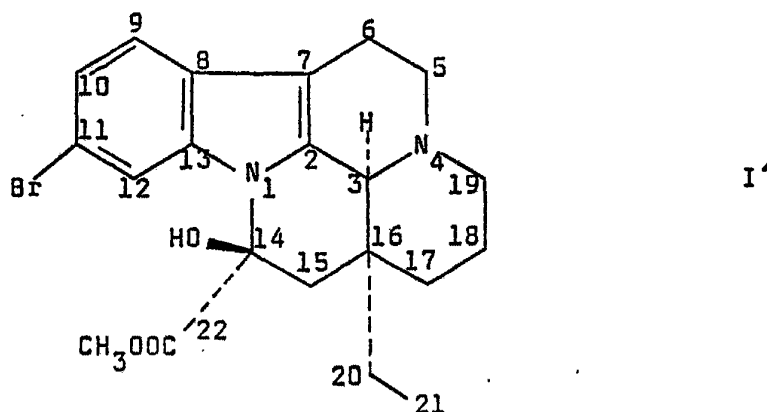


REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para preparar derivados de vincamina, de fórmula I:



5 en donde R<sub>1</sub> es bromo, fluor, cloro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior, caracterizado porque se broma vincamina suspendida, en caso dado, en un disolvente inerte para producir un compuesto de fórmula I'.



10 en caso dado en presencia de un catalizador adecuado, y a una temperatura comprendida entre -20 y -20° C., agregándose el bromo preferentemente en una solución en un disolvente inerte

MCE

similar al empleado para suspender la vincamina a bromar.


2ª.- Procedimiento para preparar derivados de vincamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 23 FEB 1978

SANGAZ A.G.



ME