

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NÚMERO	468.248	10 A1
20	21 FECHA DE PRESENTACION	27-3-1978	

Concedida en el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

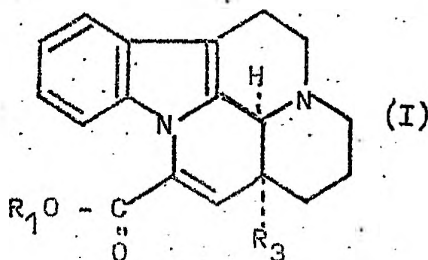
20 PRIORIDADES: 31 NÚMERO RI-622 RI-622		22 FECHA 28-3-1977 22-6-1977	23 PAIS Hungría
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DERIVADARIA	
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDOS APOVIN-CAMINICOS"			
71 SOLICITANTE (S) RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.		(22026-67 PF/jk)	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 21 Gyömrői u., Budapest X., Hungría			
72 INVENTOR (ES) Dr. Csaba Szántay, Dr. Lajos Szabó, Dr. György Kalas y Vilmos Simonidesz			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-68.528)	

Jga

POOR QUALITY

1 La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos apovincamínicos de la fórmula general (I)

5



10 en que R_1 significa un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono y R_3 significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, así como de sales por adición de ácido fisiológicamente inócuas y de sales cuaternarias de estos compuestos.

15 Los compuestos de la fórmula general I son productos terapéuticamente importantes con una significativa actividad vasodilatadora cerebral; en especial el isómero óptico dextrógiro del éster etílico de ácido apovincamínico presenta ventajosas propiedades farmacológicas. Hasta
20 ahora estos compuestos de la fórmula general (I) se preparaban la mayoría de las veces a partir de la (+)-vincamina existente en la naturaleza, a saber transformando la vincamina natural primero por hidrólisis en ácido vincamínico, y esterificando a éste con el correspondiente alcohol por
25 separación de agua de ácido apovincamínico, (véase la memoria de patente austriaca 322 118).

30

La misión a resolver por la presente invención consistía en hacer a la preparación de estos valiosos ésteres de ácido apovincamínico independiente de las sustancias de partida naturales, cada vez más difíciles de obtener.

1 ner, de alto peso molecular, consistentes en un sistema anu-
lar pentacíclico, y en desarrollar una síntesis total pura-
mente química de estos valiosos productos a partir de com-
puestos bicíclicos fácilmente preparables por vía química.

5 Esta misión se resolvió por el desarrollo del pro-
cedimiento según la invención. Los productos directos de
este procedimiento son ésteres racémicos de ácido apovincam-
mínico, que sin embargo pueden ser desdoblados de modo co-
nocido de por sí en los antípodas ópticos; por consiguiente,
10 la preparación de ésteres ópticamente activos de ácido apo-
vincamínico cae también en el dominio de la presente inven-
ción.

Por el procedimiento según la invención pueden
ser preparados cualesquiera ésteres alcohólicos inferiores
15 de ácido apovincamínico y análogos, ésteres que en la posi-
ción 16 contienen en lugar del grupo etilo R_3 otros grupos
alcohilo inferiores, así como sales por adición de ácido
fisiológicamente inócuas y sales cuaternarias de estos com-
puestos, de un modo relativamente sencillo y ventajoso.

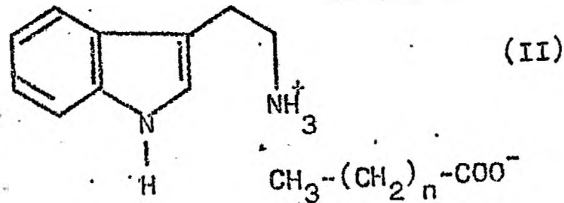
20 En la fórmula general (I) R_1 y R_3 pueden represen-
tar grupos alcohilo inferiores, que contienen 1 a 5 ó 1 a 4
átomos de carbono respectivamente, por ejemplo grupos meti-
lo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario,
amilo o isoamilo.

25 Como sales por adición de ácido pueden ser prepa-
radas cualesquiera sales fisiológicamente inócuas, formadas
con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo clorhidra-
tos, bromhidratos, fosfatos, hidrogenofosfatos, tiocianatos,
sulfatos, bisulfatos, tartratos, succinatos, maleatos, ni-
30 tratos, salicilatos, benzoatos, acetatos, propionatos, lac-

1 tatos, sulfonatos y similares.

Según la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se preparan condensando intramolecularmente una sal de triptamina de la fórmula general (II)

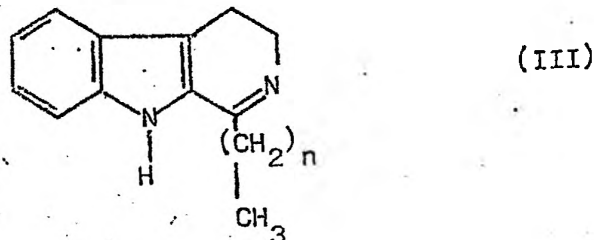
5



10

en que n es un número de 1 a 4, haciendo reaccionar la 1-alcohol-3,4-dihidro- β -carbolina obtenida de la fórmula general (III)

15



20

en que n tiene el significado anterior, eventualmente en presencia de ter-butóxido potásico, con un éster de ácido acrílico de la fórmula general (IV)



25

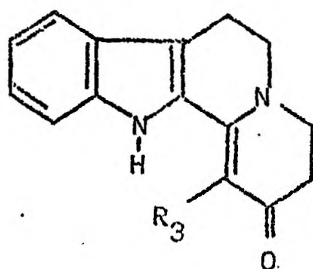
en que R^2 es un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono tratando con hidrato de hidrazina la 1-alcohol-2,3,4,5,6,7-hexahidroindolo[2,3-a]quinolizina-2-ona obtenida de este modo, de la fórmula general (V)

30

11048

**POOR
QUALITY**

1

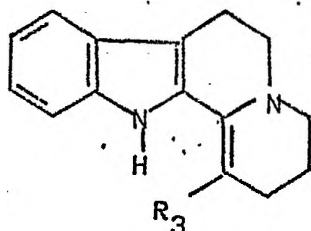


(V)

5

en que R_3 es un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, haciendo reaccionar la 1-alcohol-1-2,3,4,5,6,7-hexahidrcindolo[2,3-a]quinolizina obtenida de la fórmula general (VIa)

10

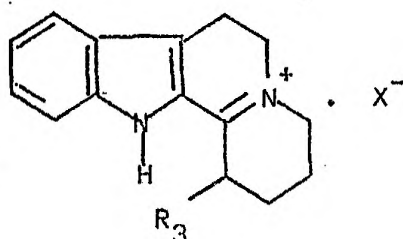


(VIa)

15

en que R_3 tiene el significado anterior, inmediatamente, o después de la transformación en una sal de la fórmula general (VIb)

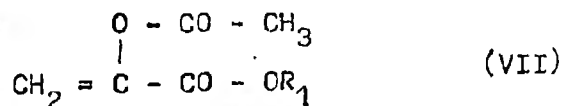
20



(VIb)

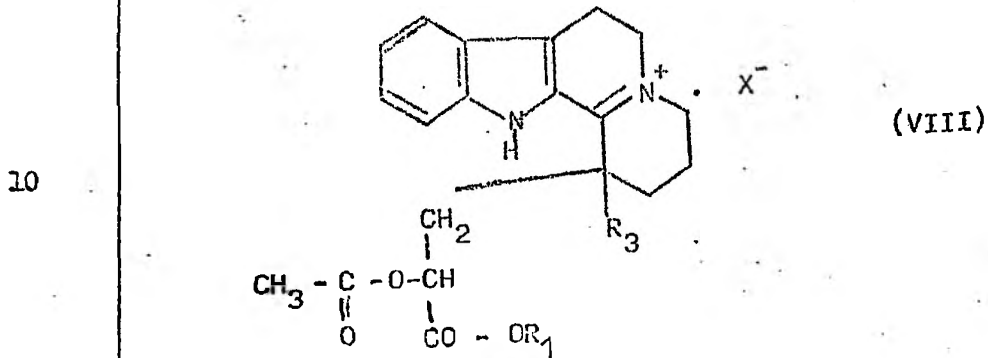
25

en que R_3 tiene el significado anterior y X representa un anión de un radical ácido, con un éster de ácido 2-acetoxi-acrílico de la fórmula general (VII)

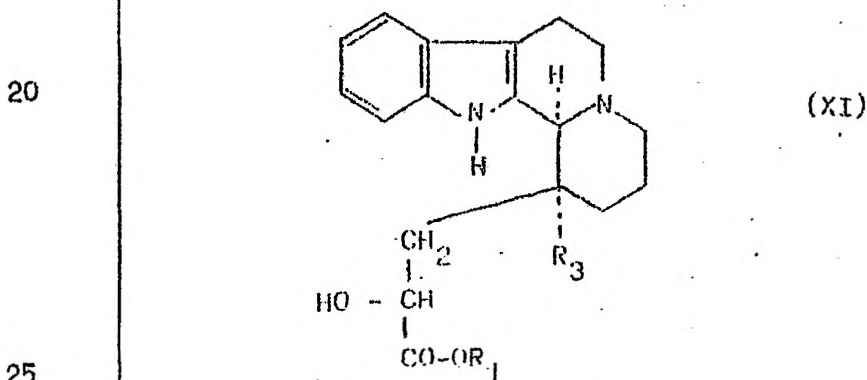


30

1 en que R_1 tiene el significado anterior, y a continuación
 con un ácido de la fórmula general HX_1 , en que X_1 repre-
 5 senta un radical ácido, reduciendo y desacetilando en cual-
 quier orden la sal de hexahidroindolo[2,3-a]quinolizinio
 formada de este modo, de la fórmula general (VIII)

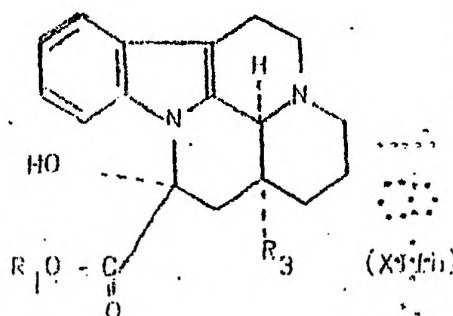
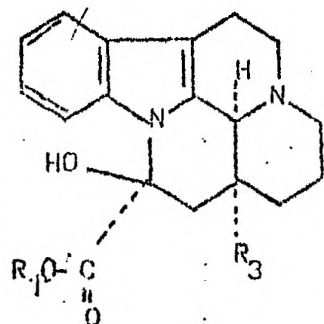


15 en que R_1 , R_3 y X^- tienen los significados anteriores, oxi-
 dando el derivado de octahidroindolo[2,3-a]quinolizina
 obtenido de este modo, de la fórmula general (XI)



en que R_1 y R_3 tienen los significados anteriores, y tra-
 tando con un agente separador de agua los ésteres de ácido
 vincamínico, y los ésteres de ácido epivincamínico, obte-
 nidos como productos de oxidación, de las fórmulas genera-

1 les (XIIa) o (XIIb) respectivamente



10

15 en que R_1 y R_3 tienen los significados anteriores, y si se desea, desdoblando los ésteres racémicos de ácido apovincamínico obtenido de la fórmula general (I) en los antípodas ópticos, y/o transformando el producto obtenido en una sal por adición con ácido fisiológicamente inócua o en una sal cuaternaria.

20 Las sales de triptamina de la fórmula general (II), que sirven como productos de partida del procedimiento según la invención, pueden ser preparadas a partir de triptamina y del correspondiente ácido alcanico. La formación de sal se lleva a cabo en un disolvente inerte desde el punto de vista de la reacción, ventajosamente en un

25 éster de un ácido alcancarboxílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, formado con alcoholes alifáticos que contienen 1 a 4 átomos de carbono.

30 La sal de triptamina de la fórmula general (II) preparada de este modo se calienta después a una temperatura que está por encima de su punto de fusión, iniciando-

1 se la separación de agua. Esta separación de agua se termina a una temperatura del baño de aproximadamente 190° a 195°C en unos 45 minutos. El producto intermedio oleoso obtenido como residuo se trata después directamente (sin purificación) en un disolvente, por ejemplo en benceno, 5 con un agente de condensación, por ejemplo con oxicloruro de fósforo, y así se transforma en la correspondiente sal del compuesto β -carbolínico de la fórmula general (III), y a partir de ésta, por adición de un compuesto alcalino, 10 por ejemplo de amoníaco, se libera la correspondiente 1-alcohol-3,4-dihidro- β -carbolina de la fórmula general (III).

El compuesto de la fórmula general (III) obtenido de este modo puede ser transformado, para la purificación, en la sal por adición de ácido bien cristalizabile, 15 por ejemplo con ácido perclórico acuoso. A partir de la sal por adición de ácido purificada por recristalización se puede liberar luego la base pura de la fórmula general (III) por tratamiento alcalino.

20 La reacción de los compuestos de la fórmula general (III) con ésteres de ácido acrílico de la fórmula general (IV) se lleva a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos anhidros, inerte frente a la reacción, ventajosamente en una mezcla de benceno y metanol, 25 a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, convenientemente en una atmósfera de gas inerte, con exclusión de la luz. El compuesto de la fórmula general (V) obtenido como producto de reacción se separa en forma cristalina durante el enfriamiento de la mezcla de reacción. 30 El producto cristalino es bien recristalizable en metanol.

1 En el caso de la preparación de los compuestos
de la fórmula general (V) se trabaja convenientemente mez-
clando la mezcla de reacción, para completar la reacción
con ter-butóxido potásico; en este caso los productos se-
5 cundarios o isómeros eventualmente formados en la reacción,
se transforman igualmente en el compuesto deseado de la fó-
mula general (V).

La reacción reductora de los compuestos de la
fórmula general (V) con hidrato de hidrazina se lleva a ca-
10 bo de modo análogo a la conocida reducción de Kishner-
-Wolff de cetonas conjugadas. El compuesto de la fórmula
general (V) se trata con hidrato de hidrazina al 98 por
ciento, por ejemplo en etanol hirviente, en presencia de
hidróxido potásico finamente pulverizado, durante unas 9
15 horas. De la mezcla de reacción básica se separa la base
resultante de la fórmula general (VIa) en forma de un pro-
ducto oleoso rojo. Si, después, el compuesto de la fórmula
general (VIa) se disuelve, por ejemplo, en metanol, y se
trata con ácido perclórico acuoso al 70 por ciento, se pue-
20 de aislar a partir de la mezcla de reacción la sal perclo-
rato bien definida, de la fórmula general (VIb) - en la que
 R_3 tiene el significado anterior y X^- representa el anión
perclorato.

La reacción posterior puede ser llevada a cabo
25 tanto con la base de la fórmula general (VIa) como también
con la sal de la fórmula general (VIb), pudiéndose liberar
en el último caso, antes de la reacción posterior, la base
de la fórmula general (VIa). a partir de la sal de la fór-
mula general (VIb) por tratamiento alcalino, lo que tam-
30 bién puede realizarse in situ en el medio de reacción.

1 Después, la base de la fórmula general (VIa) se mezcla con
el éster de ácido 2-acetoxi-acrílico de la fórmula general
(VII). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente or-
gánico, inerte frente a la reacción, por ejemplo en un hi-
drocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, ventajo-
5 samente a la temperatura ambiente, en una atmósfera de gas
inerte.

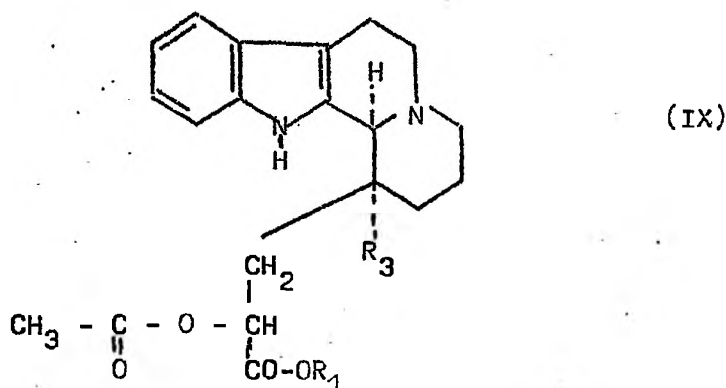
Los compuestos de la fórmula general (VII) pue-
den ser preparados a partir de ésteres de ácido pirúvico,
10 por reacción con anhídrido de ácido acético; esta reacción
se lleva a cabo a temperatura elevada, ventajosamente en
presencia de un catalizador, por ejemplo de ácido para-to-
luenosulfónico. Los ésteres de la fórmula general (VII),
que contienen dobles enlaces conjugados, tienen tendencia
15 a la polimerización, por lo que es conveniente emplear es-
tos compuestos en forma recién destilada.

Después, los compuestos de la fórmula general
(VIII) obtenidos del modo anterior se reducen y se desaceti-
lan; estas dos operaciones pueden ser llevadas a cabo en
20 cualquier orden.

Si primero se reduce la sal de 1-alcohol-1-(2-
-acetoxi-2-alcoxicarboniletíl)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-
-indolo[2,3-a]quinolizinio de la fórmula general (VIII),
se obtiene como producto intermedio la 1 α -alcohol-1-(2-
25 -acetoxi-2-alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octa
hidro-indolo[2,3-a]quinolizina de la fórmula general (IX

1

5



10

en que R^1 y R^2 tienen los significados anteriores; este producto intermedio se transforma después por desacetilación en el correspondiente compuesto de la fórmula general (XI).

15

Puesto que los compuestos de la fórmula general (VIII) poseen una cadena lateral con un gran impedimento estérico, en el tratamiento con agentes reductores son saturados de un modo estereoselectivo: tanto en el caso de reducción química como también en el caso de tratamiento con hidrógeno activado catalíticamente, se obtiene siempre de modo prácticamente homogéneo la configuración estereoquímica correspondiente a la fórmula general (IX).

20

25

Si la mezcla de reacción obtenida en la reducción del compuesto de la fórmula general (VIII) se trata, por ejemplo por ebullición en etanol saturado con ácido clorhídrico gaseoso, el producto intermedio resultante de la fórmula general (IX) se desacetila inmediatamente al mismo tiempo, y así se obtiene directamente el correspondiente compuesto octahidrogenado desacetilado de la fórmula general (XI).

30

No obstante, también se puede trabajar aislando

1 desde la mezcla de reacción el compuesto de la fórmula ge-
neral (IX), obtenido como producto intermedio en la hidro-
5 genación, por ejemplo por separación del catalizador por
filtración, concentración por evaporación del filtrado,
disolución de la sal obtenida como residuo de evaporación
en un disolvente, por ejemplo en acetona, y liberación
de la base por tratamiento alcalino; los compuestos de la
fórmula general (IX) son bien cristalizables en alcantiles
inferiores. Después, el producto de reacción aislado de
10 este modo puede ser desacetilado en un medio básico, por
ejemplo en solución etanólica de etilato sódico.

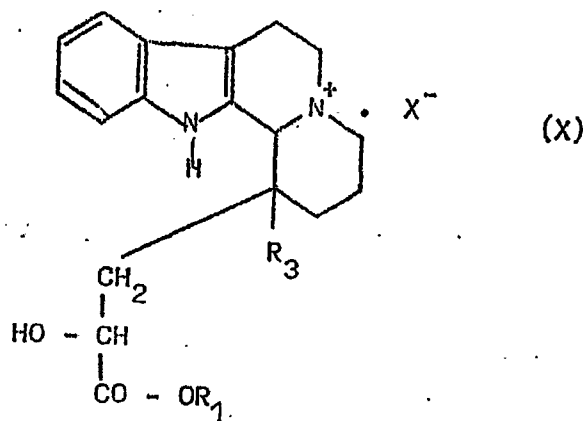
Si la reducción de los compuestos de la fórmula
general (VIII) se lleva a cabo con hidrógeno activado ca-
talíticamente, se pueden emplear como catalizadores meta-
15 les, por ejemplo paladio o níquel Raney. Tales catalizado-
res metálicos pueden ser empleados eventualmente en una
forma depositada sobre un soporte, por ejemplo sobre car-
bón activo.

Si para la reducción de los compuestos de la
fórmula general (VIII) se emplean agentes reductores quí-
micos, entran en consideración a este fin en especial hi-
20 druros metálicos, ventajosamente borohidruros de metales
alcalinos, por ejemplo borohidruro de sodio. La reducción
con hidruros metálicos se lleva a cabo convenientemente a
25 temperaturas bajas, aproximadamente a 0°C. Se trabaja con-
venientemente en un disolvente orgánico inerte frente a la
reacción, ventajosamente en un alcohol que contiene 1 a 4
átomos de carbono o en una cetona alifática inferior.

Pero en el caso de la transformación de los com-
30 puestos de la fórmula general (VIII) en los productos de

1 reducción de la fórmula general (XI), la reducción y la
 2 desacetilación se pueden realizar también en un orden in-
 3 verso. En este caso, la sal de 1-alcohol-1-(2-acetoxi-2-
 4 -alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo
 5 α -[2,3-quinolizinio de la fórmula general (VIII) se de-
 6 sacetila primero del modo antes descrito, y la sal de
 7 1-alcohol-1-(2-hidroxi-2-alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,5,
 8 7-hexahidro-12H-indolo α -[2,3-quinolizinio así obteni-
 9 da, de la fórmula general (X)

10



15

20

25

21 en que R_1 , R_3 y X^- tienen los significados anteriores,
 22 se reduce con agentes reductores químicos o por hidrogeno-
 23 nación catalítica para formar la correspondiente 1 α -al-
 24cohol-1-(2-hidroxi-2-alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-
 25 12,12b α -octahidro-indolo α -[2,3-quinolizina de la fór-
 26 mula general (XI). También en este caso la reacción trans-
 27 curre estereoespecíficamente, de modo que se obtiene ho-
 28 mógeneamente la configuración estereoquímica representada
 29 en la fórmula general (XI).

30

31 La siguiente etapa de reacción, la oxidación de
 32 los compuestos de la fórmula general (XI), se lleva a ca-

1 bo convenientemente con carbonato de plata precipitado sobre
celite (reactivo Pétizon), en un disolvente inerte
frente a la reacción, por ejemplo en benceno o xileno.
Por el empleo de este agente oxidante se hace posible que,
5 junto a la oxidación, se realice también en la misma etapa
de reacción la epimerización deseada. El progreso de
la reacción se puede vigilar bien por cromatografía (sobre
placas de óxido de aluminio; eluyente: diclorometano-
-metanol; revelador: vapor de yodo). Si se trabaja a la
10 temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción,
el compuesto de partida de la fórmula general (XI) desaparece
rápidamente de la mezcla de reacción; sobre la placa aparece
una mancha correspondiente al compuesto epí de la fórmula
general (XIIb), cuyo valor R_f es inferior al del compuesto de
15 partida de la fórmula general (XI). Con el paso del tiempo
desaparece también paulatinamente esta mancha, y en el
cromatograma de la muestra posterior de la mezcla de reacción
se hace visible una tercera mancha bien definida, la mancha
del compuesto de la fórmula general (XIIIa) formado.
20

Al término de la reacción se separa el catalizador por
filtración, el filtrado se concentra un poco, después se deja
en reposo primero a temperatura ambiente y a continuación
en un frigorífico. El producto de la fórmula general (XIIIa)
25 se separa de la solución al cabo de poco tiempo en forma
de cristales bien desarrollados, y puede ser fácilmente
llevado a una forma analíticamente pura por recristalización
en xileno.

Por consiguiente, en el procedimiento según la invención
30 la oxidación de los compuestos de la fórmula

1 general (XI) transcurre en dos etapas: la oxidación del
grupo hidroxilo alcohólico va acompañada primero de un
cierre espontáneo de anillo, con lo que se forma el éster
de ácido epivincamínico de la fórmula general (XIIb), y
5 después éste en el curso del tiempo se transforma en el
éster de ácido vincamínico de la fórmula general (XIIa),
termodinámicamente más estable. Sin embargo, desde el pun-
to de vista de la síntesis total según la invención es una
ventaja muy importante el hecho de que ambas formas, por
10 consiguiente tanto el éster de ácido epivincamínico de
la fórmula general (XIIb) como también el éster de ácido
vincamínico de la fórmula general (XIIa), se pueden trans-
formar por separación de agua de los mismos productos fi-
nales, en los correspondientes ésteres de ácido apovincam-
15ínico de la fórmula general (I). Esta separación de agua
se lleva a cabo convenientemente por ebullición del éster
de ácido epivincamínico o de ácido vincamínico en un ex-
ceso de anhídrido de ácido acético, sirviendo el anhídri-
do de ácido acético como agente de fijación de agua y si-
multáneamente también como medio de reacción.
20

Los ésteres de ácido apovincamínico obtenidos en
forma racémica del modo anterior pueden ser desdoblados
por métodos conocidos de por sí en las formas ópticamente
activas, y/o pueden ser transformados en sales por adición
25 de ácido o en sales cuaternarias.

Los compuestos de las fórmulas generales (VIII),
(IX), (X), (XI), (XIIa) y (XIIb) preparados como produc-
tos intermedios del procedimiento según la invención, así
como los productos finales de la fórmula general (I) en
los que R₃ tiene un significado diferente al del grupo

1 etilo, son compuestos nuevos, no descritos hasta ahora en la bibliografía.

El procedimiento según la invención se ilustra más detalladamente por los ejemplos siguientes.

5 Ejemplo 1

Butirato de triptamina

10 16,00 g (100 milimoles) de triptamina se disuelven en 320 mililitros de acetato de etilo, y se añaden gota a gota 9,50 mililitros (103 milimoles) de ácido n-butírico. La sal formada comienza a separarse enseguida en forma cristalina; por reposo en el frigorífico se completa la separación de los cristales. El producto cristalino se separa y se seca; se obtienen 24,5 g de butirato de triptamina (98,8% de la teoría), p.f. 151-153°C. Después de recristalización en acetato de etilo el punto de fusión se eleva a 152-153°C.

15 Análisis para $C_{14}H_{20}N_2O_2$ (peso molecular 248,32):
 calculado: C 67,71%, H 8,12%, N 11,28%;
 encontrado: C 67,64%, H 8,16%, N 11,12%.

20 IR (espectro infrarrojo) (en KBr):

$\nu_{\text{máx.}}$: 3240 cm^{-1} (NH de indol)

1520-1565 cm^{-1} (ancha; $>C=O$ y $-NH_3^+$)

Ejemplo 2

1-n-propil-3,4-dihidro- β -carbolina

25 11,55 g (46,5 milimoles) de butirato de triptamina se funden, el producto fundido se calienta lentamente a 190-200°C y se mantiene durante 45 minutos a esta temperatura, evaporándose el agua que queda libre en la reacción. Después del enfriamiento, el producto fundido se agita con 120 mililitros de benceno absoluto, se mezcla

1 con 22 mililitros (242 milimoles) de oxiclورو de fósforo
recién destilado, y la mezcla se hierve a reflujo durante
4 horas. La solución oscura obtenida se concentra por eva-
poración en vacío, y el residuo oleoso oscuro se agita con
5 100 mililitros de ácido acético al 20 por ciento. La fase
acuosa-ácida se separa por decantación, y esta operación
se repite con 80 mililitros, y después con 50 mililitros,
de ácido acético al 20 por ciento. Las fases acuosas se
reúnen, se filtran, y se neutralizan a pH = 7, con enfria-
10 miento, con amoníaco concentrado, se lavan con 80 mililitros
de diclorometano, después la fase acuosa separada se
alcaliniza hasta pH = 11 con más amoníaco concentrado, y
se extrae tres veces con diclorometano (con 80, 50 y 30
15 mililitros respectivamente). Los extractos orgánicos reu-
nidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran
y se concentran por evaporación en atmósfera de gas iner-
te. Como residuo se obtienen 3,80 g de 1-propil-3,4-dihí-
dro- β -carbolina en forma de cristales amarillos, p.f.
162-165°C.

20 1,00 g del producto cristalino obtenido se di-
suelven en 3 mililitros de metanol y la solución se mezcla
con solución acuosa de ácido perclórico al 70 por ciento
hasta pH = 5. La cristalización de la sal perclorato se
induce por rascado. Los cristales obtenidos se separan por
25 filtración y se secan. Se obtienen 1,05 g de perclorato
de 1-propil-3,4-dihidro- β -carbolina en forma de un polvo
cristalino; p.f. 183-185°C.

Después de recristalización en agua el punto de
fusión se eleva a 184-186°C.

1

Análisis para $C_{14}H_{17}N_2ClO_4$ (Peso molecular 312,75):

Calculado: C 53,76%, H 5,49%, N 8,97%;

Encontrado: C 54,03%, H 5,54%, N 8,94%.

IR (en KBr):

5

$\nu_{\text{máx}}$: 1640 cm^{-1} ($>C = NH^+$).

Ejemplo 3

10

1-Etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizín-2-ona y éster metílico de ácido 3-(1-propilidén-1,2,3,4-tetrahidro-2 β -carbolinil)-propiónico.

15

6,70 g (31,7 milimoles) de 1-propil-3,4-dihidro- β -carbolina se disuelven en una mezcla de 40 mililitros de metanol absoluto y 40 mililitros de benceno absoluto; la solución se mezcla con 3,70 mililitros (41 milimoles) de acrilato de metilo, y se hierve a reflujo durante 96 horas en atmósfera de nitrógeno, cubriéndose el matraz y el refrigerante con hojas de aluminio. Al cabo de las primeras 40 horas de ebullición se añaden otros 3,70 mililitros (41 milimoles) de acrilato de metilo. Al término de la ebullición la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, el aceite obtenido como residuo se disuelve en 6 mililitros de metanol, y la solución se deja en reposo en el frigorífico, separándose el producto en forma cristalina. De este modo se obtienen 1,05 g de 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizín-2-ona en forma de polvo blanco cristalino; p.f. 240-243°C.

20

25

Después de recristalización en metanol el punto de fusión se eleva a 242-243°C.

1 Análisis para $C_{17}H_{18}N_2O$ (peso molecular 266,33):
 calculado: C 76,66%, H 6,81%, N 10,52%;
 encontrado: C 76,80%, H 7,10%, N 10,51%.

IR (en KBr):

5 $\nu_{\text{máx}} = 3310 \text{ cm}^{-1}$ (NH de indol)
 1620-1668 (ancha, $>C=O$ y $>C=C<$)

RMN (en cloroformo deuterado):

10 τ : 1,62 (s, 1H, NH de indol)
 2,42 - 3,05 (m, 4H, H aromáticos)
 5,92 (t, 2H, $-CO-CH_2$)
 8,75 (t, 3H, $-CH_2-CH_3$)

15 A las aguas madres metanólicas (aproximadamente
 6-7 mililitros) se les añade ácido perclórico al 70 por
 ciento hasta pH 6, y la mezcla se deja en reposo en el
 frigorífico. El producto que se separa en forma de cristales
 amarillos se separa y se seca. Se obtienen 1,25 g de
 perclorato de éster metílico de ácido 3-(1-propiliden-1,2,
 3,4-tetrahidro-2- β -carbolinil)-propiónico; p.f. 135-137°C.

20 Análisis para $C_{18}H_{23}N_2ClO_6$ (Peso molecular 398,83):
 calculado: C 54,20%, H 5,81%, N 7,02%;
 encontrado: C 54,18%, H 6,01%, N 6,95%.

IR (en KBr):

25 $\nu_{\text{máx}} = 1728 \text{ cm}^{-1}$ ($>C=O$)
 1624 cm^{-1} ($>C=N^+<$)

Ejemplo 4

1-Etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a]
 quinolizina-2-ona

1,40 g (12,5 milimoles) de ter-butóxido potásico
 se mezclan con 60 mililitros de benceno absoluto, y la mez-
 cla se concentra por evaporación a un volumen de 20 milili-

1 -tros por separación por destilación de benceno. Después
el residuo se mezcla con la solución de 1,80 g (6,02 mili-
moles) de éster metílico de ácido 3-(1-propiliden-1,2,3,4-
-tetrahidro-2- β -carbolinil)-propiónico en 20 mililitros
5 de benceno absoluto, y la mezcla se hierve a reflujo duran-
te 10 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfria-
miento se añaden 0,75 mililitros (12,9 milimoles) de ácido
acético glacial y 100 mililitros de agua destilada. La
mezcla se alcaliniza fuertemente (hasta pH = 11) con solu-
10 ción concentrada de hidróxido amónico, después se separa
la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhí-
drido, y se concentra por evaporación en vacío. Como residuo
se obtienen 1,25 g de aceite, que después se cristaliza
en metanol. De este modo se obtienen 0,95 g de 1-etil-
15 -2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizin-2-ona
como polvo cristalino, p.f. 240-243°C. Las demás propieda-
des del producto son asimismo iguales a las del Ejemplo 3.

Ejemplo 5

20 Perclorato de 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-
indolo[2,3-a]quinolizinio.

0,35 g (1,32 milimoles) de 1-etil-2,3,4,5,6,7-
-hexahidro-indolo[2,3-a]quinolizin-2-ona se suspenden
en 20 mililitros de etilenglicol, después se añaden 2,0 g
(35,7 milimoles) de hidróxido sódico finamente pulverizado
25 y 1,50 mililitros de hidrato de hidrazina al 98-99 por
ciento. La mezcla se hierve a reflujo (temperatura del ba-
ño 205-210°C) durante 9 horas en atmósfera de nitrógeno. A
continuación la mezcla de reacción se concentra por evapo-
ración en vacío. El residuo de evaporación se mezcla con
30 10 mililitros de agua destilada, y se extrae por agitación

1 primero con 10 mililitros, y después con 5,5 mililitros,
de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan
sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concen-
5 tran por evaporación en vacío, obteniéndose como residuo
0,25 g de aceite rojo. Este aceite se disuelve en un poco
de metanol, y la solución se acidifica débilmente (hasta
pH = 5) con solución acuosa al 70 por ciento de ácido per-
clórico. Por raspado de la pared del vaso se separa un pro-
10 ducto cristalino amarillo, éste se separa por filtración
y se seca. De este modo se obtienen 0,15 g de perclorato
de 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quino-
lizinio, p.f. 175-177°C.

Análisis para $C_{17}H_{21}N_2O_4Cl$ (Peso molecular 352,81):
calculado: C 57,87%, H 6,00%, N 7,94%;
15 encontrado: C 57,58%, H 6,20%, N 8,00%.

IR (en KBr):

$\nu_{\max} = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (NH de indol)
 1622 cm^{-1} ($>C = N^+ <$)

UV (en metanol):

20 $\lambda_{\max} = 363 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4,20$.

Ejemplo 6

Ester etílico de ácido 2-acetoxi-acrílico

90,00 g (0,778 moles) de éster etílico de ácido
25 pirúvico se mezclan agitando varias veces con 167 milili-
tros (1,76 moles) de anhídrido de ácido acético y seguida-
mente con 5,0 g de ácido para-toluenosulfónico monohidra-
tado. Después la mezcla se hierve a reflujo durante 16 ho-
ras. La solución oscura obtenida se fracciona dos veces
en vacío. De este modo se obtienen 48,50 g de éster etili-
co de ácido 2-acetoxi-acrílico como aceite de olor carac-

1 característico; p.e. 95-96°C/17 mm Hg; n_D^{24} : 1,4228.

Análisis para $C_7H_{10}O_4$ (Peso molecular 158,15):
 calculado: C 53,16%, H 6,37%;
 encontrado: C 52,97%, H 6,50%.

5 IR (película):

$$\nu_{\max} = 1768 \text{ cm}^{-1} (\text{>C=O})$$

$$1740 \text{ cm}^{-1}$$

$$1658 \text{ cm}^{-1} (\text{>C=C<})$$

RMN (en tetracloruro de carbono):

10 τ : 4,37 (2H, $\text{CH}_2 = \text{C} <$, J_{gem} : 33,6 Hz)

5,80 (q, 2H, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

7,85 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$)

8,70 (t, 3H, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

Ejemplo 7

15 Perclorato de 1-etil-1-(2-acetoxi-2-etoxicarbonyl-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio

10,00 g (28,4 milimoles) de perclorato de 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio se suspenden en 100 mililitros de diclorometano, y se añaden 75 mililitros de agua destilada y 20 mililitros de lejía de sosa 2 N. La mezcla se agita durante 10 minutos en atmósfera de argón, después se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con 20 mililitros de diclorometano, 25 las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran, y el filtrado se mezcla con 10,0 mililitros de éster etílico de ácido 2-acetoxi-acrílico recién destilado. Después la mezcla se lava a fondo con gas argón y se deja en reposo en recipiente cerrado 30 durante dos días a temperatura ambiente. Después se separa

1 el disolvente por destilación en vacío, y el aceite rojo
 oscuro obtenido como residuo se tritura tres veces con 50
 5 mililitros de éter de petróleo cada vez. El producto rojo-
 amarillo que solidifica se disuelve en 30 mililitros de
 etanol caliente y se acidifica débilmente (hasta pH = 6)
 por adición de ácido perclórico acuoso al 70 por ciento.
 Por rascado de la pared del recipiente comienza a separar-
 se el producto en forma cristalina; la mezcla se deja en
 10 reposo a temperatura ambiente hasta la terminación de la
 separación de los cristales. Después el producto se separa
 por filtración, y se lava con un poco de etanol. De este
 modo se obtienen 6,20 g de perclorato de 1-etil-1-(2-aceto-
 xi-2-etilcarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-
 [2,3-a]quinolizinio en forma de cristales amarillos que
 15 funden a 178-179°C.

Análisis para $C_{24}H_{31}N_2ClO_8$ (Peso molecular 510,96):
 calculado: C 56,41%, H 6,11%, N 5,48%;
 encontrado: C 56,55%, H 6,19%, N 5,42%.

IR (en KBr):

20 ν_{max} : 3330 cm^{-1} (NH de indol)
 1745-1760 cm^{-1} ($>C=O$)
 1630 cm^{-1} ($>C=N^+<$)

Ejemplo 8

25 1 α -etil-1-(2-acetoxi-2-etoxicarbonil-etil)-
 -1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]-
 quinolizina

a) 1,5 g de paladio/carbón activo al 5 por cien-
 to se hidrogenan previamente en un poco de etanol y des-
 pués se añade la solución de 2,55 g (5 milimoles) de per-
 30 clorato de 1-etil-1-(2-acetoxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,-

1 3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio (ejem-
 plo 7) en 120 mililitros de etanol. La hidrogenación se
 lleva a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica.
 Después de absorción de la cantidad calculada de hidróge-
 5 no (120 mililitros), lo que requiere aproximadamente 2 ho-
 ras, se separa el catalizador por filtración y el filtra-
 do se concentra por evaporación en vacío. El residuo sólido
 de la evaporación se disuelve en 60 mililitros de ace-
 tona, la solución se alcaliniza hasta pH = 10 con solución
 10 concentrada de hidróxido amónico, y a continuación se con-
 centra por evaporación en vacío. El residuo oleoso se agi-
 ta con agua destilada y se extrae dos veces con diclorome-
 tano (con 50 y 30 mililitros respectivamente). La fase or-
 gánica reunida se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se
 15 filtra y se concentra por evaporación en vacío. El aceite
 obtenido como residuo se cristaliza en etanol. De este mo-
 do se obtienen 1,55 g de 1 α -etil-1-(2-acetoxi-2-etoxicar-
 bonil-etil)-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahidro-12b α -indolo-
 [2,3-a]quinolizina como polvo cristalino blanco; p.f.
 20 147-149°C.

Análisis para $C_{24}H_{32}N_2O_4$ (Peso molecular 412,51):
 calculado: C 69,88%, H 7,82%, N 6,79%;
 encontrado: C 69,63%, H 7,70%, N 6,88%.

IR (en KBr):

25 ν_{\max} : 3420 cm^{-1} (NH de indol)
 1750 cm^{-1}
 1738 cm^{-1} ($>C=O$)

RMN (en cloroformo deuterado):

τ : 2,13 (s, 1H, NH de indol)
 2,32 - 2,98 (m, 4H, H aromát.)

- 1 5,05 (q, 1H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}(\text{OAc})-\text{COOC}_2\text{H}_5$)
 5,92 (q, 2H, $-\text{CO}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$)
 6,60 (s, 1H, H condensado en anillo)
 7,96 (s, 3H, $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_3}$)
- 5 b) 2,00 g (3,92 milimoles) de perclorato de 1-etil-1-(2-acetoxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio (ejemplo 7) se suspenden en 100 mililitros de metanol, después la suspensión se enfría a 0°C con agitación constante, y se mezcla en
- 10 pequeñas porciones con 1,40 g (37,2 milimoles) de borohidruro de sodio. Después del término de la adición se continúa agitando la mezcla durante una hora más, después se acidifica hasta pH = 5 con ácido acético glacial. La mezcla se concentra por evaporación en vacío, el residuo se
- 15 suspende en una solución al 5 por ciento de bicarbonato sódico y se extrae tres veces (con 30, 20 y 10 mililitros respectivamente) con diclorometano. La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra, y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El
- 20 aceite obtenido como residuo se cristaliza en etanol. De este modo se obtienen 1,10 g de 1- α -etil-1-(2-acetoxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahidro-12b α -indolo[2,3-a]quinolizina como producto cristalino; p.f. 147-149°C. Todas las propiedades del producto son coincidentes con las del compuesto obtenido según el párrafo a).
- 25

Ejemplo 9

Perclorato de 1-etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio

3,00 g (5,88 milimoles) de perclorato de 1-etil-

1 -1-(2-acetoxi-2-etoxi-carbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio (ejemplo 7) se disuelven en 100 mililitros de etanol saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso, y la solución se hierve a reflujo durante 3 horas. Después la solución se concentra por evaporación en vacío, el residuo sólido se disuelve en agua caliente y se mezcla con ácido perclórico al 70 por ciento hasta pH = 5. Durante el reposo se separan cristales, éstos se aíslan y se secan. De este modo se obtienen 2,35 g de perclorato de 1-etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio como producto cristalino amarillo; p.f. 208-211°C. El producto bruto se recrystaliza en etanol; de este modo se obtienen 2,05 g de producto cristalino que funde a 214-215°C.

Análisis para $C_{22}H_{29}N_2ClO_7$ (Peso molecular 468,93):
 calculado: C 56,34%, H 6,23%, N 5,98%,
 encontrado: C 56,52%, H 6,18%, N 5,91%.

IR (en KBr):

20 $\nu_{\text{máx}} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ (NH de indol)
 1738 cm^{-1} ($> C = O$)
 1630 cm^{-1}
 1608 cm^{-1} ($> C = N^+ <$)

Ejemplo 10

25 1 α -etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina

a) 1,5 g de paladio/carbón activo al 5 por ciento se hidrogenan previamente en etanol o en acetona, después se añade la solución de 2,55 g (5 milimoles) de per-

1 clorato de 1-etil-1-(2-acetoxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,
3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio (ejem-
5 plo 7) en 120 mililitros de etanol (o de acetona). La hi-
drogenación se lleva a cabo a temperatura ambiente y pre-
sión normal. Después de la absorción de la cantidad cal-
culada (120 mililitros) de hidrógeno (lo que requiere unas
2 horas) se separa el catalizador por filtración, y la so-
lución se concentra por evaporación en vacío. La mezcla
10 sólida de sales, obtenida como residuo, se disuelve en eta-
nol (50 mililitros) saturado a 0°C con cloruro de hidróge-
no gaseoso, y se hierve a reflujo durante tres horas. La
solución ácida se concentra por evaporación en vacío, el
residuo se tritura con 5 mililitros de etanol y después
se separa por filtración. De este modo se obtienen 1.70 g
15 de clorhidrato de 1- α -etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-
-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]qui-
nolizina. Esta sal se disuelve en 70 mililitros de mezcla
1:1 de acetona y agua, y la solución se alcaliniza hasta
pH = 10 con solución saturada de carbonato sódico. El pre-
20 cipitado blanco que se separa se filtra con succión y se
lava con agua destilada. De este modo se obtienen 1,20 g
de 1- α -etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,
7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina. Este pro-
ducto bruto se recristaliza en etanol, el producto funde
25 a 243-244°C.

Análisis para $C_{22}H_{30}N_2O_3$ (Peso molecular 370,48):
calculado: C 71,32%, H 8,18%, N 6,79%;
encontrado: C 71,18%, H 8,09%, N 6,88%.

IR (en KBr):

1 $\nu_{\text{máx}}$: 3220 cm^{-1} (NH de indol)
1742 cm^{-1} ($>C=O$)

RMN (en cloroformo deuterado):

5 τ : 2,28 (s, 1H, NH de indol)
2,42-3,08 (m, 4H, H aromático)
5,83 (q, 2H, $-\text{CO}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$)

10 b) 0,55 g (1,33 milimoles) de 1-etil-1-(2-aceto-
xi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-
-indolo/[2,3-a]quinolizina se disuelven en 20 mililitros
de etanol. A esta solución se añaden 0,05 g (0,92 milimo-
les) de etilato sódico y la mezcla se hierve a reflujo du-
rante una hora. La solución enfriada se acidifica hasta
15 pH = 6 con ácido acético glacinal y se concentra por evapo-
ración en vacío. El residuo se suspende en una solución
de bicarbonato sódico al 5 por ciento, y la suspensión se
extrae con diclorometano (30, 20 y 10 mililitros respecti-
vamente). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato
magnésico anhidro, se filtra, y el filtrado se concentra
por evaporación. Se obtienen 0,45 g (91,8%) de 1 α -etil-
20 -1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -
-octahidro-indolo/[2,3-a]quinolizina en forma de un pro-
ducto cristalino blanco, p.f. 242-244°C. Todas las propie-
dades del producto coinciden con las de los compuestos pre-
parados según el párrafo a).

25 c) 1,50 g (3,2 milimoles) de perclorato de 1-
-etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexa-
hidro-12H-indolo/[2,3-a]quinolizinio se suspenden en 150
mililitros de metanol. La suspensión se enfría a 0°C con
agitación constante, y se añade en pequeñas porciones 1,0
g (26,4 milimoles) de borohidruro de sodio. Al término de

- 1 la adición se continúa agitando la mezcla durante una hora más y después se acidifica a pH = 5 con ácido acético glacial. La mezcla se concentra por evaporación en vacío, el residuo se suspende en solución de bicarbonato sódico
- 5 al 5 por ciento, y la suspensión se extrae con dicloroetano (30, 20 y 10 mililitros respectivamente). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo sólido de la evaporación se cristaliza en etanol. Se obtienen
- 10 1,05 g de 1 α -etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina como polvo cristalino, p.f. 241-243°C. Las propiedades del producto coinciden con las del compuesto preparado según el párrafo a).
- 15 d) 1,00 g (2,13 milimoles) de perclorato de 1-
-etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio se disuelven en 60 mililitros de acetona, y la solución se vierte sobre una suspensión previamente hidrogenada de 1,5 g de paladio-carbón activo al 5 por ciento. La mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal. Después de la absorción de la cantidad calculada (52 mililitros) de hidrógeno, lo que dura aproximadamente una hora, se separa el catalizador por filtración, y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. La sal obtenida como residuo se disuelve en una mezcla de 7 mililitros de acetona y 7 mililitros de agua destilada, y la solución se alcaliniza hasta pH = 10 por adición de solución acuosa saturada de carbonato sódico. El precipitado blanco que se separa se filtra y se lava con agua. El producto bruto así obtenido (0,70 g) se
- 20
- 25
- 30

1 - cristaliza en etanol. De este modo se obtienen 0,65 g de
1 α -etil-1-(2-hidroxil-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,-
12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina cristalina;
5 el producto funde a 242-244°C y también todas las otras
propiedades coinciden con las del compuesto preparado se-
gún el párrafo a).

Ejemplo 11

Ester etílico de ácido (+)-vincamínico o 14,15-
-dihidro-14-etoxicarbonil-14-hidroxil-eburnamenina(3 α ,14 β ,
10 16 α)

a) 1,00 g (2,71 milimoles) de 1 α -etil-1-(2-hi-
droxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahi-
dro-indolo[2,3-a]quinolizina se disuelven en 50 milili-
tros de xileno anhidro caliente, a la solución se le añan-
15 den 0,5 g de reactivo Fétizon (carbonato de plata precipi-
tado sobre Celite), y la suspensión se hierve a reflujo y
con agitación durante siete horas. La oxidación está ter-
minada en alrededor de 2 a 3 horas, epimerizándose el és-
ter etílico de ácido (+)-epivincamínico que se forma pri-
20 meramente, durante la ebullición posterior, para dar és-
ter etílico de ácido (+)-vincamínico. El progreso de la
reacción se vigila por cromatografía en capa delgada; pa-
ra ello pueden emplearse placas preparadas con óxido de
aluminio (Merck PF₂₅₄), la mezcla de 10 mililitros de di-
25 clorometano y 0,05 mililitros de metanol como eluyente, y
vapores de yodo como revelador. Después del tiempo de reac-
ción de 7 horas, encontrado como óptimo, apenas si se puede
reconocer ya en la mezcla de reacción el éster etílico de
ácido (+)-epivincamínico.

30

A continuación la suspensión se filtra en calien-

1 te, la solución xilénica obtenida como filtrado se deja
 en reposo, primero a temperatura ambiente y después en el
 frigorífico. De este modo se obtienen 0,70 g de éster
 5 etílico de ácido (\pm)-vincamínico cromatográficamente homo-
 géneo, p.f. 249-251°C. Después de recristalización de es-
 te producto bruto en xileno, el punto de fusión sube a
 252-253°C.

Análisis para $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (Peso molecular 368,46):

calculado: C 71,71%, H 7,66%, N 7,60%;

10 encontrado: C 71,50%, H 7,48%, N 7,75%.

IR (en KBr):

$\nu_{\text{máx}}$: 1740 cm^{-1} ($>C=O$)

b) 0,15 g (0,4 milimoles) de éster etílico de
 15 ácido (\pm)-epivincamínico se mezclan con la solución de
 0,17 milimoles de etilato sódico en 20 mililitros de eta-
 nol. El éster se disuelve primeramente, después comienza
 una separación de cristales a partir de la solución. Des-
 20 pués la mezcla que contiene los cristales se hierve a
 reflujo durante 5 horas con exclusión de la humedad. Des-
 pués la suspensión obtenida se concentra por evaporación
 en vacío, y el residuo se tritura con agua destilada. El
 producto sólido se separa por filtración, se lava con eta-
 25 nol y se seca. Se obtienen 0,12 g de éster etílico de áci-
 do (\pm)-vincamínico, p.f. 250-252°C. Las propiedades del
 producto coinciden con las del éster obtenido según el pá-
 rrafo a).

Ejemplo 12

Ester etílico de ácido (\pm)-14-epivincamínico o
 14,15-dihidro-14-etoxicarbonil-14-hidroxi-eburnamenina(3 α ,
 30 14 α ,16 α)

1 1,00 g (2,71 milimoles) de 1 α -etil-1-(2-hidroxi-2-etoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina se suspenden en 80 mililitros de benceno absoluto, se mezclan con 0,5 g de reactivo Péti-
 5 zon (véase anteriormente), y la suspensión se hierve a reflujo y con agitación durante 38 horas. El progreso de la reacción se puede vigilar por cromatografía de capa delgada (véase ejemplo 11). Al término de la reacción se separa por filtración la parte no disuelta, y el filtrado se deja
 10 en reposo a temperatura ambiente. En este caso el producto se separa de la solución en forma cristalina; se obtienen 0,70 g de éster etílico de ácido (\pm)-14-epivincamínico; p. f. 224-226°C.

15 El producto bruto se recristaliza en benceno; el producto puro obtenido de este modo funde a 233-235°C.

Análisis para $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (Peso molecular 368,46):
 calculado: C 71,71%, H 7,66%, N 7,60%;
 encontrado: C 71,91%, H 7,66%, N 7,42%.

IR (en KBr):

20 $\nu_{\text{máx}} = 1742 \text{ cm}^{-1} (\text{>C} = \text{O})$.

Ejemplo 13

Ester etílico de ácido (\pm)-apovincamínico (éster etílico de eburnamenina(3 α , 16 α) o 14-etoxicarbonil(3 α , 16 α)-eburnamenina)

25 1,85 g (5 milimoles) de éster etílico de ácido (\pm)-vincamínico o la misma cantidad de éster etílico de ácido (\pm)-epivincamínico se disuelven en 70 mililitros de anhídrido de ácido acético, y la solución se hierve a reflujo durante 24 horas. La solución oscura obtenida se concentra por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en
 30

1 150 mililitros de agua destilada, y la solución se alcali-
 niza hasta pH = 10-11 con solución de hidróxido sódico al
 40 por ciento. La solución alcalina se extrae con éter
 (50, 40 y 30 mililitros respectivamente), los extractos
 5 etéreos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro,
 y se filtran. Después de la concentración del filtrado por
 evaporación quedan 1,70 g de aceite amarillo claro. Este
 producto se cristaliza en etanol; de este modo se obtienen
 1,25 g de éster etílico de ácido (\pm)-apovincamínico cris-
 10 talino, blanco; p.f. 130-132°C.

El producto puro recristalizado en etanol funde
 a 132-134°C.

Análisis para $C_{22}H_{26}N_2O_2$ (Peso molecular 350,44):
 calculado: C 75,40%, H 7,48%, N 7,99%;
 15 encontrado: C 75,47%, H 7,52%, N 7,99%.

IR (en KBr):

$\nu_{\text{máx}}$: 1720 cm^{-1} ($>C=O$)
 1656 cm^{-1} ($>C=C<$)
 1610 cm^{-1}

20 RMN (en cloroformo deuterado):

τ : 2,35 - 3,03 (m, 4H, H aromático)
 3,89 (s, 1H, $>C=CH-$)
 5,58 (q, 2H, $\begin{array}{c} -C-O-CH_2-CH_3 \\ | \\ O \end{array}$)

25 8,98 (t, 3H, $-CH_2-CH_3$)

Ejemplo 14

Perclorato de 1-n-butil-1-(2-acetoxi-2-metoxi-
 carbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indo-
 lo[2,3-a]quinolizinio

10,00 g (26,6 milimoles) de perclorato de 1-n-

1 -butil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinoliz-
 zinio se hacen reaccionar según el ejemplo 7 con 10,0 mi-
 lilitros de éster metílico de ácido 2-acetoxi-acrílico, re-
 5 -butil-1-(2-acetoxi-2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-
 -hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio cristalino,
 amarillo, p.f. 210-212°C.

Análisis para $C_{25}H_{33}N_2O_8$ (peso molecular 524,98):
 calculado: C 57,19%, H 6,33%, N 5,34%;
 10 encontrado: C 57,40%, H 6,21%, N 5,19%.

IR (en KBr):

$\nu_{\text{máx}}$: 3320 cm^{-1} (NH de indol)

1758 cm^{-1} (> C = O de acetilo)

1733 cm^{-1} (> C = O de éster)

1629 cm^{-1} (> C = N⁺ <)

15

El perclorato de 1-n-butil-1,2,3,4,6,7-hexahi-
 dro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio a utilizar como sus-
 tancia de partida se prepara del modo descrito en los
 ejemplos 1 a 5, con la diferencia de que se emplea tripta-
 20 mina en lugar de ácido n-butírico con la cantidad corres-
 pondiente de ácido n-hexanoico (p.f. 198-200°C).

Ejemplo 15

Perclorato de 1 α -n-butil-1-(2-acetoxi-2-meto-
 25 xicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-
 -indolo[2,3-a]quinolizina.

1,0 g de paladio-carbón activo al 5 por ciento
 se hidrogena previamente en un poco de metanol, después
 se añade la solución de 1,00 g (1,91 milimoles) de per-
 clorato de 1-n-butil-1-(2-acetoxi-2-metoxicarbonil-etil)-
 30 -1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio

1 (ejemplo 14) en 600 mililitros de metanol. La hidrogenación se lleva a cabo a temperatura ambiente, a presión atmosférica. La cantidad calculada (46 mililitros) de hidrógeno se absorbe en 6 horas. Al término de la reacción se separa el catalizador por filtración, y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en un poco de metanol, y la solución se deja en reposo en el frigorífico, separándose el producto por cristalización. De este modo se obtienen 0,50 g de perclorato de 10 1α -n-butyl-1-(2-acetoxi-2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina cristalino, blanco; p.f. 218-219°C.

Análisis para $C_{25}H_{35}N_2ClO_8$ (Peso molecular 527,00):
calculado: C 56,96%, H 6,69%, N 5,31%;
15 encontrado: C 56,93%, H 6,98%, N 5,67%.

IR (en KBr):

$\nu_{\text{máx}}$: 1741 cm^{-1} ($>C=O$).

Ejemplo 16

20 1α -n-butyl-1-(2-hidroxi-2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina

a) 6,40 g (12,1 milimoles) de perclorato de 1α -n-butyl-1-(2-acetoxi-2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina se disuelven en 150 mililitros de metanol saturado previamente a 25 0°C con cloruro de hidrógeno gaseoso, y la solución se hierve a reflujo durante tres horas. Después la solución ácida se concentra por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en la mezcla de 100 mililitros de acetona y 100 mililitros de agua, y la solución se alcaliniza hasta pH = 10 30

1

con solución saturada de carbonato sódico. La solución alcalina se mezcla con 500 mililitros de agua destilada, el precipitado blanco obtenido se separa por filtración, se lava con agua destilada y se seca. De este modo se obtienen 3,90 g de 1- α -n-butyl-1-(2-hidroxi-2-metoxicarbonil- ϵ -etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina cristalina, blanca; p.f.: 207-208°C.

5

Análisis para $C_{24}H_{34}N_2O_3$ (Peso molecular 398,53):

calculado: C 72,33, H 8,60, N 7,03;

10

encontrado: C 72,22, H 8,86, N 6,97.

IR (en KBr):

$\nu_{\text{máx}}$: 1758 cm^{-1} ($>C=O$)

RMN (en cloroformo deuterado):

δ : 7,78 (s, 1H, NH de indol)

15

7,24 (m, 4H, H aromático)

3,62 (s, 3H, CH_3 de éster).

20

b) 6,00 g (11,4 milimoles) de perclorato de 1-n-butyl-1-(2-acetoxi-2-metoxicarbonil- ϵ -etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio (ejemplo 14) se suspenden en 200 mililitros de metanol, después se añaden en pequeñas porciones, con agitación y enfriamiento con agua/hielo, 4,00 g (106 milimoles) de borohidruro de sodio. Al término de la adición, la solución obtenida se continúa agitando a 0°C durante una hora más, después la mezcla se acidifica hasta pH = 5 con solución acuosa de ácido acético al 20 por ciento. La solución ácida se concentra en vacío a unos 50 mililitros, el residuo se diluye con 150 mililitros de agua, y después de la adición de 200 mililitros de diclorometano, se alcaliniza hasta pH = 10 con solución de hidróxido sódico al 40 por ciento. Se separa la fase or-

25

30

1 gánica, la fase acuosa se extrae repetidamente por agita-
ción con otras porciones de 50 mililitros de diclorometano
cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sul-
fato magnésico anhidro, se filtran, y a partir del filtra-
5 do se separa el disolvente por destilación en vacío. El
aceite amarillo (4,80 g) obtenido como residuo se hierve
a reflujo durante 3 horas en 100 mililitros de ácido clor-
hídrico metanólico. Después se separa el metanol por des-
tilación en vacío, y la mezcla de sales obtenida como re-
10 siduo se disuelve en 100 mililitros de mezcla 1:1 acetona-
-agua. La solución se alcaliniza hasta pH = 10 con solu-
ción acuosa saturada de carbonato sódico, después, para la
separación total del producto, se añaden otros 400 mili-
litros de agua. Los cristales que se separan se filtran y
15 se secan. De este modo se obtienen 3,20 g de 1 α -n-butil-
-1-(2-hidroxi-2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -
-octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina flocculenta, blanca;
p.f. 207-208°C. Las propiedades de este producto son idén-
ticas a las del compuesto obtenido según el párrafo a).

20

Ejemplo 17

(\pm)-16-desacetil-16-n-butil-14-epivincamina

25

1,00 g (2,61 milimoles) de 1 α -n-butil-1-(2-hi-
droxi-2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahi-
dro-indolo[2,3-a]quinolizina (ejemplo 16) se suspenden
en 80 mililitros de benceno absoluto y se mezclan con 5,00
g de reactivo Fétizon; después la mezcla se hierve a refluj-
o y con agitación durante 72 horas. El progreso de la
reacción puede ser vigilado por cromatografía de capa del-
gada. Al término de la reacción se separa por filtración
la parte sólida, y del filtrado se separa por destilación

1 la mitad del disolvente. El residuo se deja en reposo a temperatura ambiente. De este modo se obtienen 0,65 g de (+)-16-desacetil-16-n-butil-14-epivincamina en forma de cristales pulverulentos incoloros; p.f. 186-187°C.

5 Análisis para $C_{23}H_{30}N_2O_3$ (Peso molecular 382,49)
 calculado: C 72,22%, H 7,91%, N 7,32%;
 encontrado: C 72,14%, H 7,98%, N 7,53%.

IR (en KBr):

$\nu_{\text{máx}}$: 1726 cm^{-1} ($>C=O$)

10 RMN (en cloroformo deuterado):

δ : 4,56 (s, 1H, H condensación en anillo)

3,71 (s, 3H, CH_3 de éster).

Ejemplo 18

(+)-16-desetil-16-n-butil-vincamina

15 a) 1,00 g (2,61 milimoles) de 1 α -n-butil-1-(2-hidroxi-2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina (ejemplo 16) se disuelven en caliente en 50 mililitros de xileno anhidro, la solución se mezcla con 5,00 g de reactivo Fétizon, y la suspensión se hierve a reflujo y con agitación durante 8 horas. La oxidación está terminada completamente en 3 a 4 horas. Después la suspensión se filtra, y el filtrado se deja en reposo, primero a temperatura ambiente, después en el frigorífico. Los cristales obtenidos se separan por filtración y se secan. De este modo se obtienen 0,35 g de (+)-16-desetil-16-n-butil-vincamina cromatográficamente homogénea; p.f. 202-203°C.

20

25

Análisis para $C_{23}H_{30}N_2O_3$ (Peso molecular 382,49):
 calculado: C 72,22%, H 7,91%, N 7,32%;
 encontrado: C 72,27%, H 8,04%, N 7,49%.

1

IR (en KBr):

 $\nu_{\text{máx}}$: 1732 cm^{-1} ($>C=O$)

RMN (en cloroformo deuterado):

 δ : 4,61 (s, 1H, H de condensación en anillo)

5

3,82 (s, 3H, CH_3 de éster)

10

b) 0,20 g (0,52 milimoles) de (+)-16-desetil-16-n-butyl-14-epivincamina (ejemplo 17) se disuelven en 15 mililitros de metanol absoluto, después se añaden 0,20 g (3,70 milimoles) de etilato sódico, y la mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas. Al término de la reacción se separa el metanol por destilación en vacío, y el residuo se disuelve en caliente en 15 mililitros de benceno absoluto. La parte no disuelta se separa por filtración, y el filtrado se concentra a la mitad de volumen. Después de algunas horas de reposo se separa un producto cristalino pulverulento blanco. De este modo se obtienen 0,12 g de (+)-16-desetil-16-n-butyl-vincamina; p.f. 201-202°C. Las propiedades físicas del producto coinciden con las del producto obtenido según el párrafo a).

15

20

c) 0,20 g (0,52 milimoles) de (+)-16-desetil-16-n-butyl-14-epivincamina (ejemplo 16) se hierven a reflujo y con agitación durante 2 horas con 1,0 g de reactivo Fétizon en 40 mililitros de xileno absoluto. Durante este tiempo transcurre completamente la epimerización; después se separa el catalizador por filtración, y el filtrado se deja en reposo en el frigorífico. Se obtienen 0,16 g de (+)-16-desetil-16-n-butyl-vincamina cristalina blanca; p.f. 201-202°C. El producto presenta las mismas propiedades físicas que los compuestos obtenidos según los párrafos a) y b).

25

30

1

Ejemplo 19(±)-16-desetil-16-n-butil-apovincamina

5

10

15

20

a) 0,40 g (1,04 milimoles) de (±)-16-desetil-16-n-butil-14-epivincamina (ejemplo 16) se disuelven en 30 mililitros de anhídrido de ácido acético, y después la solución se hierve a reflujo durante 24 horas. La solución oscura obtenida se concentra por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en 50 mililitros de agua destilada, y la solución se alcaliniza hasta pH = 10-11 con solución de hidróxido sódico al 40 por ciento. Después la mezcla se extrae con éter (30, 20, 10 mililitros), los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evapora en vacío. El aceite claro obtenido como residuo se disuelve en la cantidad mínima justamente necesaria de metanol, y la solución se acidifica hasta pH = 4 con ácido perclórico acuoso al 70 por ciento. Después del raspado de la pared interior del recipiente, se separan cristales blancos; de este modo se obtienen 0,35 g de (±)-16-desetil-16-n-butil-apovincamina cristalina; p.f. 239-240°C.

Análisis para $C_{23}H_{29}N_2ClO_6$ (Peso molecular 464,92):
 calculado: C 59,41%, H 6,29%, N 6,03%;
 encontrado: C 59,64%, H 6,12%, N 5,89%.

IR (en KBr):

25

$\nu_{\text{máx}}$: 1726 cm^{-1} ($>C=O$)
 1636 cm^{-1} ($>C=C<$)
 1615 cm^{-1}

1

REIVINDICACIONES

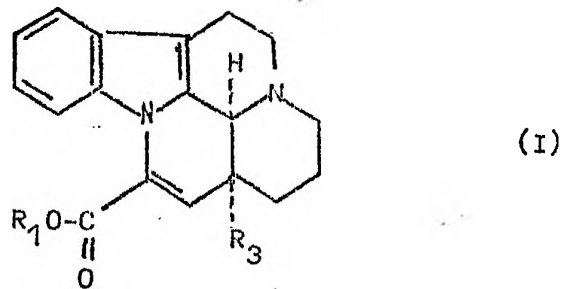
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos apovincamínicos de la fórmula general (I)

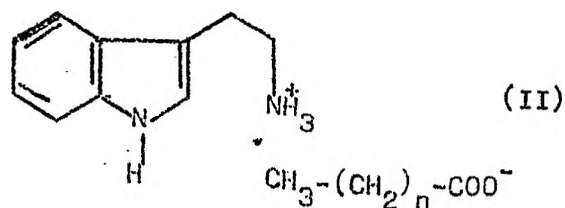
15



20

en que R_1 significa un grupo alcohol con 1 a 5 átomos de carbono y R_3 significa un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, así como de sales por adición de ácido fisiológicamente inócuas y de sales cuaternarias de aquéllos, caracterizado porque se condensa intramolecularmente una sal de triptamina de la fórmula general (II)

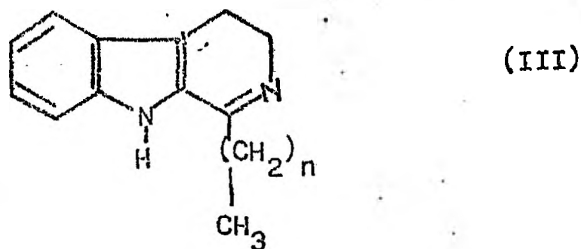
25



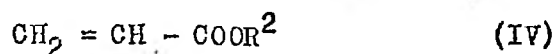
30

11048

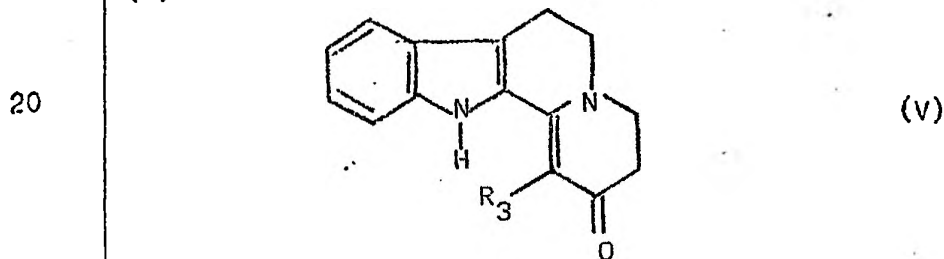
1 en que n es un número de 1 a 4, la 1-alcohol-3,4-dihidro- β -carbolina obtenida, de la fórmula general (III)



10 en que n tiene el significado anterior, se hace reaccionar, eventualmente en presencia de ter-butóxido potásico, con un éster de ácido acrílico de la fórmula general (IV)



15 en que R^2 es un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, la 1-alcohol-2,3,4,5,6,7-hexahidro-indolo[2,3-a]quinolizina-2-ona obtenida de este modo, de la fórmula general (V)



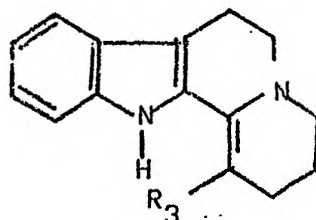
25 en que R_3 es un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, se trata con hidrato de hidrazina, la 1-alcohol-2,3,4,5,6,7-hexahidro-indolo[2,3-a]quinolizina obtenida, de la fórmula general (VIa)

30

11048

1

5

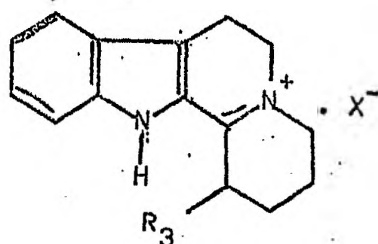


(VIa)

10

en que R_3 tiene el significado anterior, directamente o después de la transformación en una sal de la fórmula general (VIb)

15

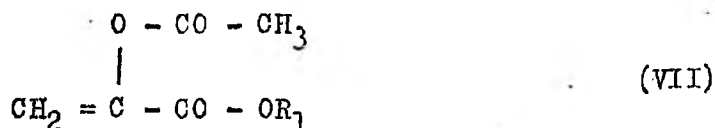


(VIb)

20

en que R_3 tiene el significado anterior y X representa un anión de un radical ácido, se hace reaccionar con un éster de ácido 2-acetoxi-acrílico de la fórmula general (VII)

25



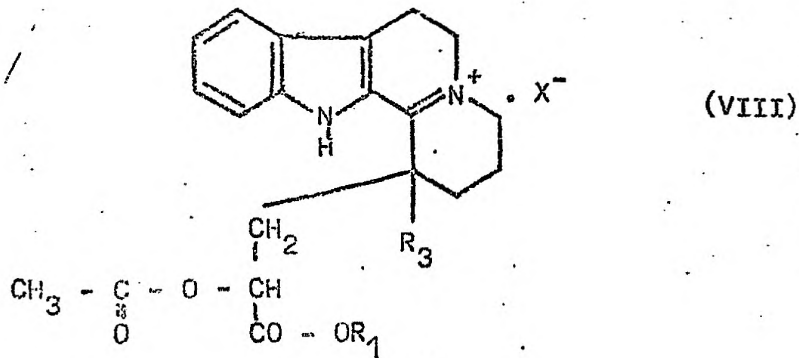
30

en que R_1 tiene el significado anterior, y a continuación con un ácido de la fórmula general HX_1 , en que X_1 representa un radical ácido, se reduce y se desacetila en cualquier

1

da de este modo, de la fórmula general (VIII)

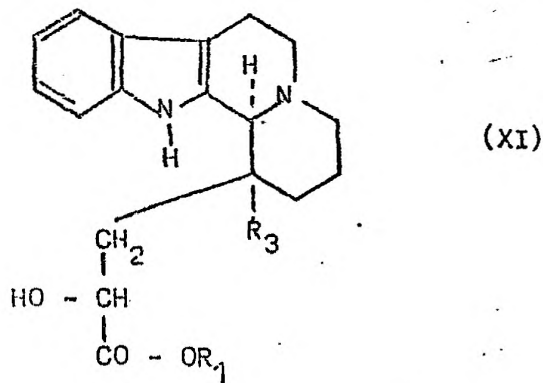
5



10

en que R_1 , R_3 y X^- tienen los significados anteriores, se oxida el derivado octahidro-indolo[2,3-a]quinolizínico obtenido de este modo, de la fórmula general (XI)

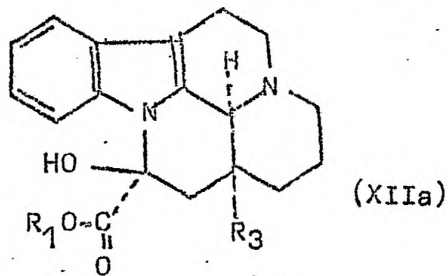
15



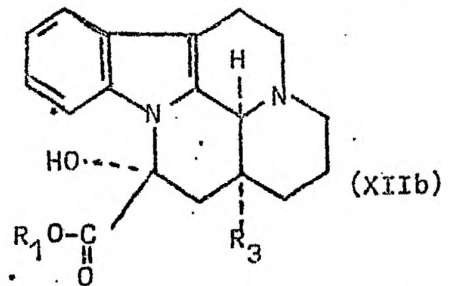
20

en que R_1 y R_3 tienen los significados anteriores, y los ésteres de ácido vincamínico y los ésteres de ácido epi-vincamínico obtenidos como productos de oxidación, de las fórmulas generales (XIIa) o (XIIb) respectivamente

25



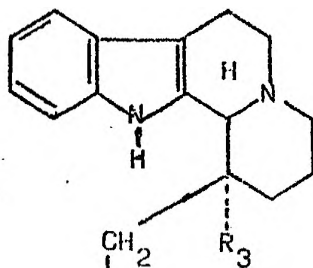
30



1 en que R_1 y R_3 tienen los significados anteriores, se tra-
 2 tan con un agente de separación de agua, y si se desea,
 3 los ésteres racémicos de ácidos apovincamínicos obtenidos,
 4 de la fórmula general (I), se desdoblan en los antípodas
 5 ópticos, y/o el producto obtenido se transforma en una sal
 6 por adición de ácido fisiológicamente inócua o en una sal
 7 cuaternaria.

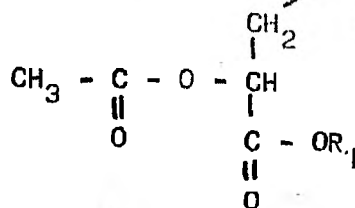
8
 9
 10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
 11 caracterizado porque la sal de 1-alcohol-1-(2-acetoxi-2-
 12 -alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-
 13 $\left[2,3-a\right]$ quinolizinio de la fórmula general VIII se reduce
 14 para formar la correspondiente 1 α -alcohol-1-(2-acetoxi-2-
 15 -alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indo-
 16 lo $\left[2,3-a\right]$ quinolizina de la fórmula general (IX)

15



(IX)

20



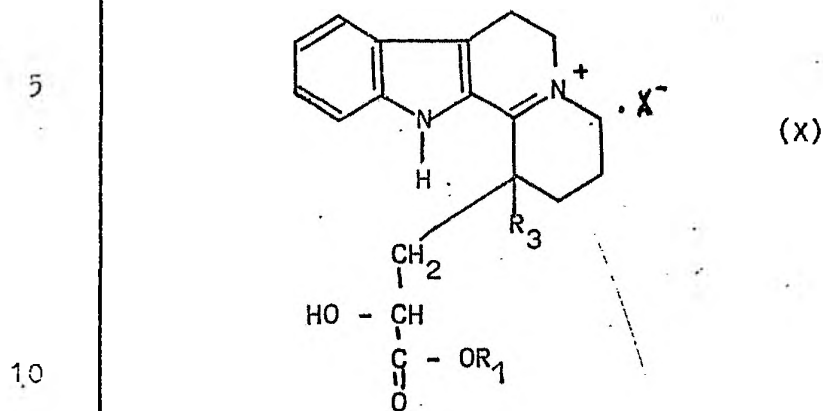
25

26 en que R_1 y R_3 tienen los significados indicados en la
 27 reivindicación 1ª, y el producto obtenido de la fórmula
 28 general (IX) se desacetila.

30

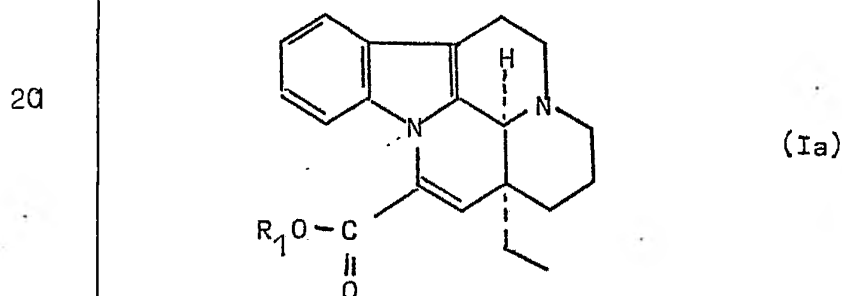
29 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
 30 caracterizado porque la sal de 1-alcohol-1-(2-acetoxi-2-
 31 -alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-

1 [2,3-a]quinolizinio de la fórmula general VIII se desaceti-
 5 la, y el producto obtenido de la fórmula general (X)



en que X^- , R_1 y R_3 tienen los significados dados en la rei-
 vindicación 1ª, se reduce para formar el correspondiente
 compuesto octahidrogenado de la fórmula general XI.

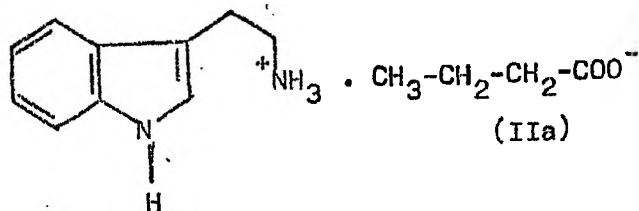
15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en
 el que se preparan ésteres de ácidos apovincamínicos de la
 fórmula general (Ia)



en que R_1 significa un grupo alcohol con 2 a 5 átomos de
 carbono, así como de sales por adición de ácido fisiológica-
 mente inoexas y de sales cuaternarias de aquéllos, caracte-
 rizado porque se condensa intramolecularmente la sal de
 triptamina de la fórmula general (IIa)

30

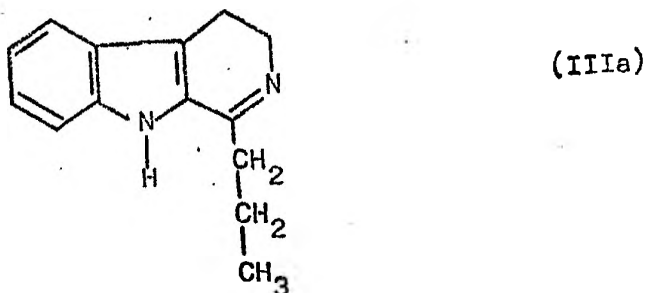
1



5

la 1-propil-3,4-dihidro- β -carbolina obtenida, de la fórmula (IIa)

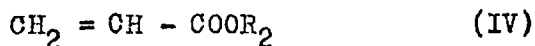
10



15

se hace reaccionar, eventualmente en presencia de ter-butoxido potásico, con un éster de ácido acrílico de la fórmula general (IV)

20

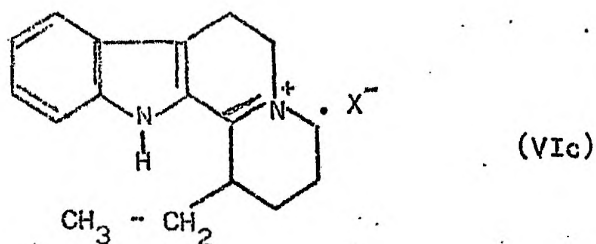


en que R_2 significa un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, la 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizina-2-ona obtenida de este modo se trata con hidrato de hidrazina, la 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizina obtenida se hace reaccionar, eventualmente después de transformación en una sal de la fórmula general (VIc)

25

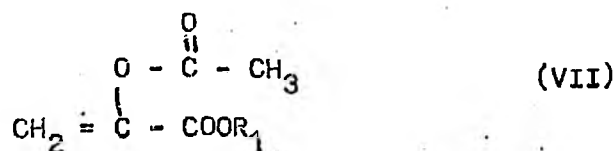
1

5



10

en que X^- representa el anión de un radical ácido, con un éster de ácido 2-acetoxi-acrílico de la fórmula general (VII)

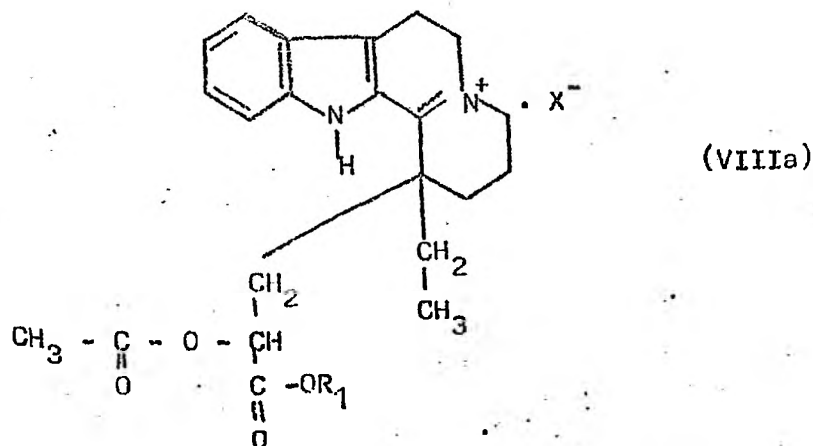


15

20

en que R_1 representa un grupo alcohol con 2 a 5 átomos de carbono, y a continuación con un ácido de la fórmula general HX , en que X representa un radical ácido, se reduce y se desacetila en cualquier orden la sal de 1-etil-1-(2-acetoxi-2-alcóxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio obtenida de este modo de la fórmula general (VIIIa)

25

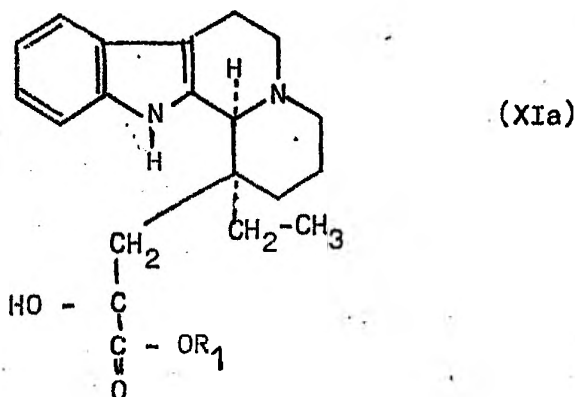


30

11048

1 en que R_1 y X^- tienen los significados anteriores, se oxida la octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina obtenida, de la fórmula general (XIa)

5

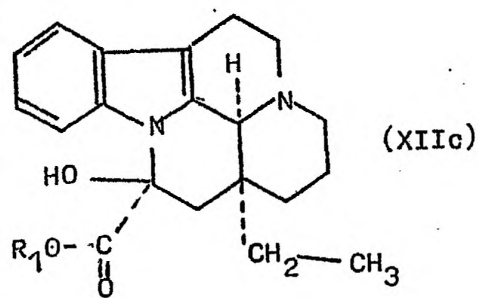


10

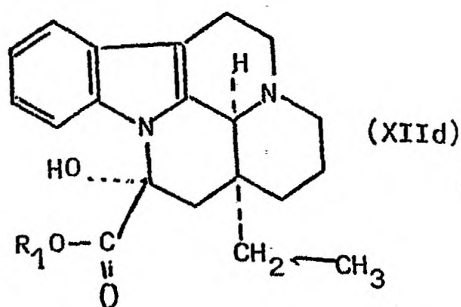
15

en que R_1 tiene el significado anterior, y los compuestos epímeros obtenidos de las fórmulas generales (XIId) y/o (XIIId)

20



25



30

11048

en que R_1 tiene el significado anterior, se tratan con un agente separador de agua, y si se desea, los ésteres racémicos de ácidos apovincamínicos obtenidos de este modo, de la fórmula general (Ia), se desdoblan en los antípodas ópticos y/o se transforman en una sal por adición de ácido

1 fisiológicamente inócua o en una sal cuaternaria.

5 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la condensación intramolecular de la sal de triptamina de la fórmula general (II) se lleva a cabo a 155-210°C.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la condensación intramolecular de la sal de triptamina de la fórmula general (II) se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de agua.

10 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque como agente fijador de agua se emplea un oxihalogenuro de fósforo, ventajosamente oxiclóruo de fósforo.

15 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la condensación intramolecular de la sal de triptamina de la fórmula general (II) se lleva a cabo en un hidrocarburo aromático como medio de reacción.

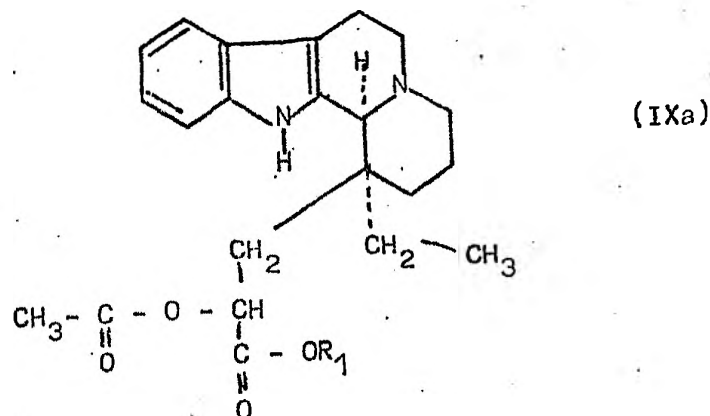
20 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la reacción de 1-propil-3,4-dihidro- β -carbolina con el éster de ácido acrílico de la fórmula general IV se lleva a cabo en un hidrocarburo aromático anhídrico y/o en un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono.

25 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la reacción de 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinoxalizin-2-ona con hidrato de hidrazina se lleva a cabo en presencia de una base, en un alcohol alifático polivalente como medio de reacción.

30 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la reacción de la sal de 1-etil-

1 -2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio de la fórmula general (VIc) con el éster de ácido 2-acetoxi-
-acrílico de la fórmula general (VII) se lleva a cabo en un hidrocarburo halogenado como medio de reacción.

5 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la sal de 1-etil-1-(2-acetoxi-2-alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-
[2,3-a]quinolizinio de la fórmula general (VIIIa) se reduce para formar 1 α -etil-1-(2-acetoxi-2-alcoxicarbonil-
10 -etil)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahidro-indolo[2,3-a]quinolizina de la fórmula general (IXa)



15
20

en que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 4ª, y el producto obtenido de la fórmula general (IXa) se desacetila.

25 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado porque la reducción del compuesto de la fórmula general (VIIIa) se lleva a cabo con hidrógeno activado catalíticamente.

30 14ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado porque la reducción del compuesto de la fórmula

1 - mulla general (VIIIa) se lleva a cabo con un agente reductor químico.

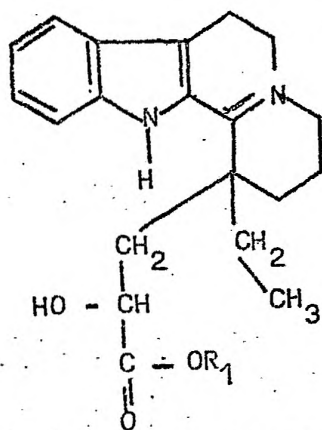
5 15ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado porque la desacetilación del compuesto de la fórmula general (IXa) se lleva a cabo en un alcohol alifático con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un ácido o de una base.

10 16ª.- Procedimiento según la reivindicación 15ª, caracterizado porque como ácido se emplea un ácido mineral, ventajosamente ácido clorhídrico.

17ª.- Procedimiento según la reivindicación 15ª, caracterizado porque como base se emplea un alcóxido de un metal alcalino con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohilo.

15 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque se reduce la sal de 1-etil-2-(2-acetoxi-2-alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio de la fórmula general (VIIIa) se desacetila, y la sal de 1-etil-1-(2-hidroxi-2-alcoxicarbonil-etil)-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinio obtenida de este modo, de la fórmula general (X)

20



(X)

25

30

11048

1 - en que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 4ª.

5 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 18ª, caracterizado porque la desacetilación se lleva a cabo en un alcohol alifático con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un ácido mineral.

20ª.- Procedimiento según la reivindicación 18ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno, en presencia de un catalizador.

10 21ª.- Procedimiento según la reivindicación 18ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con un agente reductor químico, ventajosamente con un hidruro metálico.

15 22ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la oxidación del compuesto de la fórmula general (XIa) se lleva a cabo con carbonato de plata en un disolvente aprótico.

20 23ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general (XIIC) ó (XIId) se tratan con anhídrido de ácido acético, como agente separador de agua.

24ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos apovincamínicos.

1

tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18.ABR.1979

P.A.

Alfonso de Elizabeta
For P. des



MCC.

11048