

AÑO 1958

Expediente núm.



245842

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por VEINTE años, en España

a favor de

LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, de nacionalidad
francesa domiciliado en 35, Boulevard des Invalides,
~~Paris~~ Paris, Francia. ~~XXXXX~~

por:

UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA 10-METOXI DESERPIDINA"

Nº 11426

Agente Sr. ELZABURU

- 6 DIC. 1958

P.- 17.269.-

Núm. 324 F/n



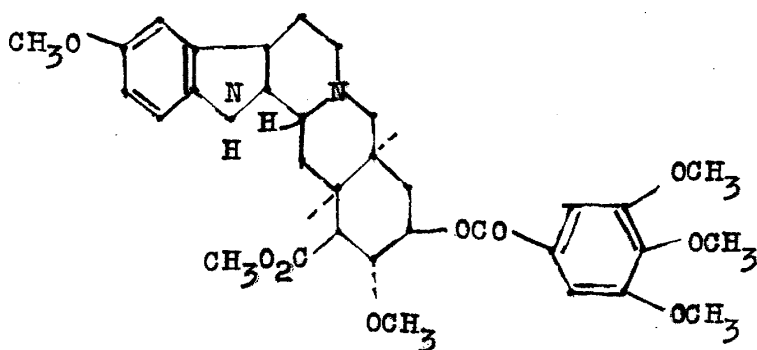
2 45642

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA 10-METOXI DESERPIDINA".

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de una deserpidina alcoxilada, específicamente la 10-metoxi deserpidina, de fórmula X



X

Punto de fusión = 195 y 222° C., forma racémica

Punto de fusión = 171°, $\alpha_D^{20} = -142^\circ$ (c = 0,5%, cloroforme,
D

2 45642



forma levogira).

La 10-metoxi deserpidina, X, se prepara, de acuerdo con el procedimiento de la invención, partiendo de la 5-metoxi triptamina, I, y del ester metílico del 1 β -carboximetil 2 β -metoxicarbonil 3 α -metoxi 4 β -acetoxi 6 β -formil ciclohexano, II, obtenido de acuerdo con la solicitud de patente francesa de 10 de Enero de 1957, titulada "Procedimiento para la preparación de un aldehído sustituido", y por intermedio de los derivados siguientes, que son productos nuevos y forman parte también de la invención: (las fórmulas de los productos de partida y de los productos intermedios figuran en el esquema I adjunto).

- el ester metílico del ácido 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxi carbonil 2-3,3-4-diseco Δ ⁴⁽²¹⁾ 20 α -yohimbeno 3-olico, III
- el 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano, IV
- el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 3-oxo 2-3 seco 16 β -carboxi 20 α -yohimbano, V
- 20 - la lactona del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 3-oxo 2-3 seco 16 β -carboxi 20 α -yohimbano, VI
- la lactona del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -carboxi Δ ³⁽¹⁴⁾ 20 α -yohimbano, VII
- el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil Δ ³⁽¹⁴⁾ 20 α -yohimbano, VIII
- 25 - el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3 β , 20 α -yohimbano, IXb,

El procedimiento, objeto de la invención, consiste, pues, esencialmente en condensar la 5-metoxi triptamina, I, con el ester metílico del 1 β -carboximetil 2 β -metoxicarbonil 3 α -me-

2 45642



toxi 4 β -acetoxi 6 β -formilciclohexano, II, en disolvente neutro, tal como el tetrahidrofurano. El producto de condensación, ester metílico del ácido 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 2-3,3-4 diseco $\triangle^{4(21)}$ 20 α -yohimbano 3-oxico, III, sometido a la acción de un borohidruro alcalino, como el de potasio, en presencia de un alcohol tal como el metanol, da, con ciclización consecutiva, el 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxi carbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano, IV, que se saponifica con sosa acuosa pasando a 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 3-oxo 2-3 seco 16 β -carboxi 20 α -yohimbano, V, se aísla este último producto por los métodos habituales y se le lactoniza por la acción de anhídrido acético en presencia de acetato de litio pasando a lactona del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 3-oxo 2-3 seco 16 β -carboxi 20 α -yohimbano, VI. Se cicliza la lactona obtenida por medio de oxicloloruro de fósforo, se aísla según los tratamientos usuales la lactona del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -carboxi $\triangle^{3(14)}$ 20 α -yohimbano, VII, que se transforma por metanolisis en 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil $\triangle^{3(14)}$ 20 α -yohimbano, VIII. Este último compuesto se reduce con cinc y ácido acético, se separa el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3 β -20 α -yohimbano, IXb, resultante, de su isómero 3 α , el compuesto IXa, por cromatografía, y se le esterifica finalmente pasando a 10-metoxi deserpidina, X, que se aísla según los métodos de purificación usuales.

De acuerdo con una variante del procedimiento de la invención, se puede obtener igualmente la 10-metoxi deserpidina partiendo de la 5-metoxi triptamina, I y del ester metílico del 1 β -carboximetil 2 β -metoxicarbonil 3 α -metoxi 4 β -acetoxi 6 β -formil ciclohexano, II, por intermedio de los derivados si-



2 45642

güentes que son también productos nuevos y forman parte, en este sentido, de la invención: (las fórmulas figuran en el esquema II adjunto)

- el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano, A
- el 18 β -(3',4',5'-trimetoxi benzoiloxi) 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano, B
- la 3,4-dehidro 10-metoxi deserpidina, C, y sus sales minerales.

10 La variante, objeto de la invención, consiste, pues, esencialmente en someter el ester metílico del ácido 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 2-3,3-4-diseco $\Delta^{4(21)}$ 20 α -yohimbano 3-ico, III, sin aislarlo del medio de su preparación, a la acción de un borohidruro alcalino como el de potasio; se obtiene, por reducción del doble enlace y ciclización consecutiva, acompañada de saponificación parcial, el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano dextrogiro, A, que se aísla por las técnicas habituales y se esterifica por el anhídrido 3,4,5-trimetoxi benzoico en presencia de una base piridínica y de trietilamina, de acuerdo con el procedimiento descrito por la solicitante en su solicitud de patente francesa de 25 de Julio de 1.957, titulada: "Procedimiento mejorado de acilación de compuestos químicos" pasando a 18 β -(3',4',5'-trimetoxi benzoiloxi) 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2,3 seco 20 α -yohimbano levogiro, B. Se cicliza este último compuesto por medio de oxiclورو de fósforo, se recoge la 3,4-dehidro 10-metoxi deserpidina, C, bajo la forma de una sal mineral, por ejemplo, el perclorato, que se reduce con cinc en medio ácido, como por ejemplo la mezcla ácido perclorico-acetona-tetrahidrofurano y se separa, después de pu-

2 45642



rificación por los procedimientos conocidos, la 10-metoxi de-
serpidina levogira, X.

Este compuesto forma parte de productos fisiológicamente
activos de la familia de la reserpina y posee propiedades far-
macodinámicas interesantes, siendo su acción hipotensora nota-
blemente mayor que la del racemato.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero sin
limitarla. Se puede, particularmente, hacer variar las tempe-
raturas de las reacciones, modificar la naturaleza de los disol-
ventes, de los ácidos o las bases empleados, el orden de intro-
ducción de los reactivos y los tiempos de reacción, sin apar-
tarse por eso del marco de la invención.

En estos ejemplos, los puntos de fusión son puntos de fu-
sión instantánea, determinados sobre bloque de Maquenne. Las
temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1: A - Preparación del ester metílico del ácido
18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -me-
toxicarbonil 2-3,3-4, diseco Δ ⁴⁽²¹⁾ 20 α -
yohimbeno 3-oico, III.

Se metilan con diazometano 6 gramos del 1 β -carboximetil
2 β -metoxicarbonil 3 α -metoxi 4 β -acetoxi 6 β -formil ciclo-
hexano racémico, obtenido de acuerdo con la solicitud de paten-
te francesa del 10 de Enero de 1957, titulada "Procedimiento
para la preparación de un aldehído sustituido". Se añaden al
éster metílico II formado, 3 gramos de 5-metoxitriptamina, I,
en 100 cc. de tetrahidrofurano, obteniéndose la triptamina por
el método de H. Wieland y colaboradores, Ann. 513, 1 (1934).
Se deja la solución de la mezcla reaccionante a la temperatu-
ra ambiente durante media hora y se le destila después en va-
cío sin pasar de 30°C. El residuo es una resina constituida

245042



1958

por el producto III, utilizable, sin otra purificación, para continuar la síntesis. Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 B - Preparación del 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano, IV.

Se disuelve el producto resinoso III, obtenido según la fase A, en 100 cc. de metanol y se añaden 1,6 gramos de borohidruro de potasio. Se deja a la temperatura ambiente la mezcla de reacción durante 10 minutos y luego se le calienta 5 minutos a ebullición. Se enfría a 20°C. y se añade ácido acético para destruir el exceso de borohidruro. Se obtiene así el compuesto IV bruto, que está listo para el empleo en la reacción siguiente. No está descrito en la bibliografía.

15 C - Preparación del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 3-oxo 2-3 seco 16 β -carboxi 20 α -yohimbano, V.

El producto bruto IV, obtenido según la fase anterior, se calienta a reflujo durante 15 minutos en 40 cc. de agua y 23 cc. de lejía de sosa. Se enfría luego a 20°C. y se añade ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1. Se inicia la cristalización, rascando, se escurre, a la trompa, se lava con agua y se seca a 90°C. Rendimiento: 5 gramos, o sea, 76%, a partir de la 5-metoxi triptamina, I. Para el análisis, se purifica este producto disolviendo en metanol, filtrando y cristalizando por concentración. Este compuesto, que es nuevo, se presenta en forma de barritas blancas, poco solubles en alcohol y cloroformo, insolubles en agua y en éter. Punto de fusión = 280°C.

Análisis: $C_{22}H_{28}O_6N_2 = 416,46$

Calculado: C % 63,44; H %, 6,78; N %, 6,73; O %, 23,05

Encontrado: 63,4 6,9 6,6 23,3

30 El espectro I.R. confirma la estructura dada y muestra

2 45642



en particular la presencia de las funciones ácido y lactama.

D - Preparación de la lactona del 18 β -hidroxi 10,17 α -
dimetoxi 3-oxo 2-3 seco 16 β -carboxi 20 α -yohimbano.

VI

5 Se mezclan 15 gramos del compuesto V, obtenido según la fase precedente, en 150 cc. de ácido acético con 7,5 gramos de acetato de litio en 150 cc. de anhídrido acético y se calienta la solución resultante durante 2 horas a 80°. Se enfría a 40°C., se añaden 150 cc. de agua y se deja la solución a la
10 temperatura ambiente durante una hora. Después se vierte la solución sobre 500 gramos de hielo y se adiciona amoníaco hasta pH 10. Se extrae con cloroformo, se lavan los extractos con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila en seco. La resina que queda como residuo, vuelta a tomar en 30 cc. de acetato de etilo, da, después de reposo durante 16 horas en la nevera, 12 gramos de compuesto VI (o sea 83 %). Por recristalización en acetato de etilo, se obtiene el producto puro para análisis. La lactona obtenida (punto de fusión = 132° C., forma inestable y punto de fusión = 198-200°C.) se presenta en forma
15 de cristales prismáticos, solubles en acetona, cloroformo y acetato de etilo, insolubles en agua y en éter.

Análisis: C₂₂H₂₆O₅N₂ = 398,44

Calculado: C %, 66,31; H %, 6,58; O %, 20,08; N %, 7,03.

Encontrado: 66,1 6,4 20,7 6,8

25 El espectro I.R. está de acuerdo con la estructura indicada.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

E - Preparación de la lactona del 18 β -hidroxi 10,17 α -
dimetoxi 16 β -carboxi Δ ³⁽¹⁴⁾ 20 α -yohimbano, VII

30 Se calienta a reflujo durante 2 horas, 3 gramos de lactona

2 45642



VI, obtenida según la fase anterior, en 60 cc. de oxiclورو de fósforo; después se destila a sequedad en vacío, sin pasar de 40°C. El residuo, una resina roja, está constituido por el compuesto VII bruto. Para purificar esta resina, se disuelve en 15 cc. de metanol y se añade, enfriando, amoniaco hasta pH 10. Después de añadir 90 cc. de agua, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, se seca, se destila en seco y se tritura la masa obtenida con 60 cc. de acetona. Después de escurrir a la trompa y secar a 90°C., se recogen 2,46 gramos (o sea, 86%) de cristales prismáticos anaranjados del compuesto VII, punto de fusión = 295°C. (desc.), que es nuevo, poco soluble en cloroformo y acetato de etilo, muy poco soluble en acetona e insoluble en eter.

Análisis: $C_{22}H_{24}O_4N_2 = 380,43$

15 Calculado: C %, 69,45; H %, 6,36; N %, 7,36; O %, 16,82

Encontrado: 69,4 6,3 7,3 17,1

El espectro I.R. confirma la estructura dada y muestra en particular la presencia de un doble enlace conjugado con el núcleo indólico.

20 F - Preparación del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxi carbonil $\Delta^{3(14)}$ 20 α -yohimbeno, VIII

Se pone en suspensión un gramo del compuesto VII, obtenido según la fase anterior, en 50 cc. de metanol; se añaden 6 cc. de metanol que contienen 1 mg. de sodio por cm^3 y se pone la mezcla reaccionante a reflujo. La disolución está terminada al cabo de una hora; se mantiene el reflujo durante otra hora más y se enfría luego a 20°C. Se adiciona la solución con 0,5 cc. de ácido acético, se expulsa el metanol en vacío, se disuelve la resina en 20 cc. de agua, luego se añade amoniaco hasta pH 10 manteniendo la temperatura a 5°C. Después de extracción con eter,

2 45642



lavado con agua, desecación sobre sulfato magnésico y concentración a 10 cc. se separa 1 gramo (o sea, 92%) de compuesto VIII, p. de f. 250°C. Por recristalización en la mezcla acetato de etilo-éter, se obtiene el producto puro para análisis que se presenta en forma de pequeños cuadrados anaranjados, solubles en acetona, benceno y cloroformo, poco solubles en éter.

Análisis: $C_{23}H_{28}O_5N_2 = 412, 47$

Calculado: C %, 66,97; H %, 6,84; N %, 6,79; O %, 19,40

Encontrado: 67,1 6,8 6,8 19,3

10 El espectro I.R. confirma la estructura indicada. El compuesto no está descrito en la bibliografía.

G - Preparación del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3 β , 20 α -yohimbano, IXb

15 Se calientan a reflujo 2,2 gramos de compuesto VIII, obtenido según la fase F, en 45 cc. de ácido acético y se añaden por pequeñas fracciones 4,4 gramos de cinc en polvo. Se mantiene la ebullición con agitación durante 10 minutos. Se enfría a 20°C., se escurre a la trompa el cinc, se destila en vacío, casi en seco. Se disuelve el residuo en 20 cc. de agua, se añade, enfriando, amoniaco hasta pH 10, se extrae con cloruro de metileno, se secan los extractos sobre sulfato magnésico y se destila en seco. El residuo constituido por una mezcla de los compuestos IXa y IXb, pesa 1,32 gramos (o sea, 60%). Se le disuelve en benceno y se cromatografía sobre alúmina neutra. Por elución con cloruro de metileno puro se separa el compuesto IXa, p. de f. 290°C.; las fracciones siguientes, eluidas con cloruro de metileno a 1 hasta 5% de metanol, dan, después de destilación del disolvente y cristalización en acetato de etilo, el isómero 3 β , compuesto IXb, p. de f. = 200 y 225°C. Este último, que se presenta en forma de cristales prismáticos, es soluble en ace-

20

25

30



2 45642

tona y cloroformo, insoluble en agua.

Análisis: $C_{23}H_{30}O_5N_2 = 414, 49$

Calculado: C %, 66,64; H %, 7,30; O %, 19,30; N %, 6,76

Encontrado: 66,6 7,4 19,5 6,7

5 El espectro I.R. confirma la estructura indicada. Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

H - Preparación de la 10-metoxi deserpidina racémica, X

Se disuelven a 75°C., 435 mg. de compuesto IXb, obtenido según el ejemplo anterior, en 4,5 cc. de piridina que contienen 1 gr. de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo. La solución de la mezcla reaccionante en tubo cerrado se somete a la temperatura de 75°C. durante 16 horas. Se añaden después a la solución parda obtenida 2,2 cc. de agua y se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante media hora hasta disolución completa. Se añade después, enfriando, ácido clorhídrico 2 N hasta pH 1,5, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se destila en seco. El residuo anaranjado se disuelve en metanol, se filtra, se concentra la solución a 10 cc. y se separan 415 mg. (o sea 65%) de la 10-metoxi deserpidina racémica, X, en forma de cristales prismáticos. Este compuesto polimorfo, p. de f. 195 y 222°C., es soluble en acetona y cloroformo, poco soluble en metanol y casi insoluble en éter.

25 Análisis: $C_{33}H_{40}O_9N_2 = 608,67$

Calculado: C %, 65,11; H %, 6,62; O %, 23,66; N %, 4,60

Encontrado: 64,9 6,8 24,4 4,6

El espectro I.R. confirma la estructura indicada. Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 Como se ha dicho antes, el ejemplo de realización que aca-



2 45642

ba de darse no limita la invención.

Especialmente, se puede hacer variar las temperaturas de las re-acciones, modificar la naturaleza de los disolventes, de los ácidos o bases empleados, el orden de introducción de los reactivos y los tiempos de las reacciones, o incluso en la fase H, efectuar la trimetoxibenzoilación por el anhídrido 3,4,5 trimetoxibenzoico en presencia de una base piridínica y de trietilamina, de acuerdo con el procedimiento descrito por la solicitante en su solicitud de patente francesa de 25 de Julio de 1957, titulada "Procedimiento mejorado de acilación de compuestos químicos", sin apartarse por esto del marco de la invención.

Ahora se dará, a título de ejemplo no limitativo, una variante de preparación del isómero 3α del 18β -hidroxi $10,17\alpha$ -dimetoxi 16β -metoxicarbonil 3β , 20α -yohimbano del que se ha tratado en el apartado G.

Preparación del 18β -hidroxi $10,17\alpha$ -dimetoxi 16β -metoxicarbonil 3α , 20α -yohimbano, IX a

Se añaden a 100 mg. de compuesto VIII, obtenido en la fase F y disuelto en 5 cc. de metanol de 80 %, 100 mg. de borohidruro de potasio, se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente y luego se calienta 5 minutos a reflujo. Después de enfriar, se añaden 4 gotas de ácido acético, se expulsa el metanol en vacío y se disuelve la resina residual en 10 cc. de agua. Se alcaliniza con amoníaco hasta pH 10, se extrae con cloruro de metileno, se secan los extractos sobre sulfato magnésico y se destila a sequedad en vacío. El residuo cristaliza en acetato de etilo recogién dose 60 mg. (es decir, 66 %) de compuesto IXa, p. de f. 290°C ., con descomposición, que se presenta en forma de plaquitas hexagonales, solubles en acetona

2 45642



y cloroformo, poco solubles en acetato de etilo, insolubles en éter. Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: A - Preparación del ester metílico del ácido

18 β -acetoxi 10, 17 α -dimetoxi 16 β -me-
toxicarbonil 2-3, 3-4 diseco Δ ⁴⁽²¹⁾ 20 α -II
yohimbeno 3-oxo, III

5

10

15

Se metilan por medio de diazometano, en 20 cc. de cloruro de metileno, 2 gramos de 1 β -carboximetil 2 β -metoxicarbonil 3 α -metoxi 4 β -acetoxi 6 β -formil ciclohexano dextrogiro (piridina), obtenido según la solicitud adicional de patente francesa del 21 de Junio de 1957, titulada "Procedimiento para la preparación de un aldehído sustituido". Después de concentración, se añade al ester metílico formado, II, 1 gramo de 5-metoxi triptamina, I, obtenida según el método de H. Wieland y colaboradores, Ann., 1934, 513, 1, y se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se obtiene así una solución de compuesto III que se emplea directamente para la fase siguiente de la síntesis.

20

B - Preparación del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -
metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano dextro-
giro (piridina), A

25

30

A la solución de compuesto III, obtenida según la fase A, se añaden 20 cc. de metanol y, mientras se enfría, 1 gramo de borohidruro de potasio, y se deja reposar 15 minutos. Se calienta a ebullición durante una hora, se enfría y se añade cloruro de metileno, agua y ácido clorhídrico hasta pH 1. Se decanta, se lava la solución con agua saturada de bicarbonato sódico, se seca y se destila en seco. El residuo, disuelto en acetato de etilo, da, después de un reposo de media hora en baño de hielo, 1,76 gramos de compuesto A (o sea 76 %), p. de f. 190°. Para el análisis, se recristaliza este producto en ace-

245042



tona y se obtienen 1,50 gramos de cristales blancos, p. de f. 190° C., $\alpha_D^{20} = +31^\circ$ ($c = 0,5\%$, piridina), solubles en cloroformo y acetona, insolubles en eter.

Análisis: $C_{23}H_{30}O_6N_2 = 430,49$

5 Calculado: C %, 64,17; H %, 7,02; O %, 22,30; N %, 6,51
Encontrado: 64,3 7,2 22,3 6,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

C - Preparación del 18 β -(3', 4', 5'-trimetoxi benzoiloxi) 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano levogiro (piridina), B

Se disuelven 0,75 gramos de compuesto A, obtenido según la fase anterior, en 4,5 cc. de piridina y 1,5 cc. de trietilamina; se añaden, bajo corriente de nitrógeno, 1,15 gramos de anhídrido 3,4,5-trimetoxibenzoico y después se calienta durante 15 24 horas a 95°. Después de enfriar, se destruye el exceso de anhídrido por adición de agua, se añade cloruro de metileno, hielo y ácido clorhídrico hasta pH 1, se lava con agua que contiene bicarbonato sódico, se seca y se destila a sequedad. El residuo, disuelto en una mezcla de acetato de etilo-éter, 20 deposita, después de reposo de media hora en baño de hielo, 0,84 gramos (o sea, 77%) de compuesto B, p. de f. 240°C. Para purificarlo, se disuelve este producto en cloruro de metileno, se cromatografía sobre alúmina, se eluye con el mismo disolvente y se destila en seco. Se cristaliza el residuo en la mezcla 25 acetato de etilo-éter y se obtienen 0,69 gramos de producto puro, p. de f. 240°C., $\alpha_D^{20} = +89^\circ$ ($c = 0,5\%$, piridina) que se presenta bajo la forma de cristales blancos, solubles en acetato de etilo, cloroformo y acetona, insolubles en agua y éter.

Análisis: $C_{33}H_{40}O_{10}N_2 = 624,67$

30 Calculado: C %, 63,45; H %, 6,45; O %, 25,61; N %, 4,48
Encontrado: 63,3 6,6 25,6 4,6

245042



El espectro I.H. confirma la estructura indicada.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

D - Preparación del perclorato de 18 β (3',4',5'-trimetoxi benzoiloxi) 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxi-carbonil $\Delta^{3(14)}$ 20 α -yohimbeno, C, X = ClO₄

5

Se calienta a reflujo durante una hora, 1,1 gramo de compuesto B, obtenido según la fase anterior, en 5 cc. de oxocloruro de fósforo, se destila en seco a continuación en vacío y se vuelve a tomar el residuo por 10 cc. de metanol. Se añade, 10 enfriando, 1 cc. de ácido perclórico al 65 % ($d = 1,61$), seguido de 30 cc. de agua, se escurre el precipitado amarillo formado y se lava con agua. Este precipitado está constituido por el perclorato del compuesto C que es nuevo y no está descrito en la bibliografía.

15

E - Preparación de la 10-metoxi deserpidina levogira (cloroformo), X

La mezcla compuesta de perclorato bruto de C obtenido según la fase anterior, de 10 cc. de acetona, 10 cc. de tetrahydrofurano, 10 cc. de ácido perclórico al 13%, 0,1 cc. de cloruro férrico y 1 gramo de cinc en polvo, se calienta a reflujo durante media hora. Se filtra a continuación, se concentra, se añade agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con amoníaco diluido, se seca sobre sulfato magnésico y se destila en seco. El residuo, disuelto en metanol, se 25 adiciona con 0,5 cc. de ácido nítrico diluido. Se enfría con hielo y se inicia la cristalización, rascando, del nitrato amarillo claro, que se escurre a la trompa y se pone en suspensión en metanol. Por adición de amoníaco, se obtiene la cristalización de la 10-metoxi deserpidina, X. Se escurre a la trompa, se 30 lava con metanol y se seca. Rendimiento: 250 mg. (o sea, 23%)

2 45642

- 64



de cristales blancos, p. de f. 171°C. , $\alpha / \text{D}^{20} = -142^{\circ}$ ($c = 0,5\%$, cloroformo), muy solubles en cloroformo, solubles en acetona y poco solubles en metanol. Son insolubles en agua y en éter.

Análisis: $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{N}_2 = 608,67$

5 Calculado: C %, 65,11; H %, 6,62; O %, 23,66; N %, 4,60.

Encontrado: 65,2 6,8 23,4 4,7

El espectro I.R. confirma la estructura dada.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en Fran-
10 cia, el 29 de Noviembre de 1957, bajo el Número PV. 752.707 y
el 13 de Diciembre de 1957, bajo el Número PV. 753.763, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1º. Un procedimiento de obtención de la 10-metoxi deser-
pidina, caracterizado porque se hace reaccionar la 5-metoxi trip-
20 tamina sobre el ester metílico del 1 β -carboximetil 2 β -metoxi-
carbonil 3 α -metoxi 4 β -acetoxi 6 β -formilciclohexano en un
disolvente neutro tal como el tetrahidrofurano o el cloruro de
metileno; se somete el producto resultante, ester metílico del
ácido 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 2-3,
25 3-4 diseco $\Delta^{4(21)}$ 20 α -yohimbano 3-oxo, a la acción de un
borohidruro alcalino, tal como el borohidruro de potasio en so-
lución alcohólica, por ejemplo, metanólica; se obtiene el 18 β -
acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco
20 α -yohimbano, que se saponifica pasando a 18 β -hidroxi 10,17
30 α -dimetoxi 3-oxo 2-3 seco 16 β -carboxi 20 α -yohimbano; se ais-



245042

la este último por los métodos habituales, se le transforma en la lactona correspondiente por la acción, por ejemplo, del anhídrido acético en presencia de acetato de litio, que se cicliza por medio de oxiclорuro de fósforo; se aísla según los tratamientos usuales, la lactona del 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -carboxi $\Delta^{3(14)}$ 20 α -yohimbeno, se le transforma por metanolisis por el metilato de sodio a reflujo del metanol, en 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil $\Delta^{3(14)}$ 20 α -yohimbeno; se reduce este último compuesto por el cinc y el ácido acético, se separa el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3 β , 20 α yohimbano resultante, de su isómero 3 α , por cromatografía, y se le esterifica finalmente pasando a 10-metoxi deserpidina que se aísla después de las purificaciones usuales.

15 2º. Un procedimiento según el punto 1º., caracterizado porque se somete el ester metílico del ácido 18 β -acetoxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 2-3,3-4 diseco $\Delta^{4(21)}$ 20 α -yohimbeno 3-oxo a la acción de un hidruro mixto, como por ejemplo el borohidruro de potasio en solución metanólica; se aísla el 18 β -hidroxi 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano dextrogiro (piridina) que se esterifica por el anhídrido 3,4,5-trimetoxi benzoico en presencia de una base piridínica y de trietilamina pasando a 18 β - (3',4',5'-trimetoxi benzoiлоxi) 10,17 α -dimetoxi 16 β -metoxicarbonil 3-oxo 2-3 seco 20 α -yohimbano levógiro (piridina); se cicliza este último por medio de oxiclорuro de fósforo pasando a 3,4-dehidro 10-metoxi deserpidina que se reduce por el cinc en medio ácido y se aísla, según los tratamientos usuales, la 10-metoxi deserpidina levógira (cloroformo).

30 3º. Un procedimiento según el punto 1º., caracterizado



2 45042

porque se purifica la 10-metoxi deserpidina pasando por su nitrato poco soluble en metanol y se libera la base por el amoniaco.

5 4º. Un procedimiento según el punto 1º., caracterizado porque la esterificación final se efectúa por el cloruro de 3,4,5-trimetoxi benzoilo.

10 5º. Un procedimiento según el punto 1º., caracterizado porque la esterificación final se efectúa por el anhídrido 3,4,5-trimetoxi benzoico en presencia de una base piridínica y de trietilamina.

6º. Un procedimiento de obtención de la 10-metoxi deserpidina.

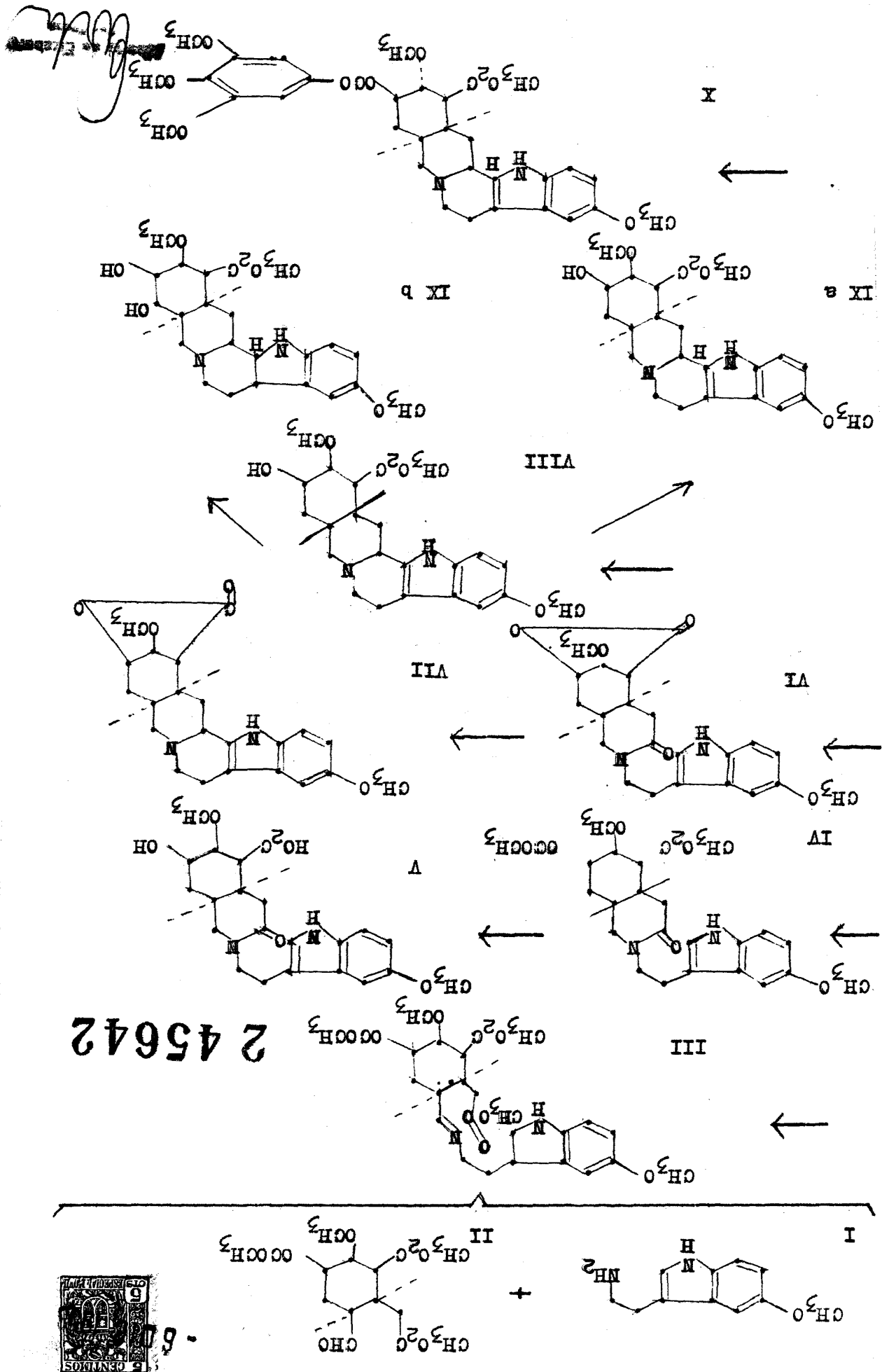
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, ilustrado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

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

Madrid 6 DIC. 1958

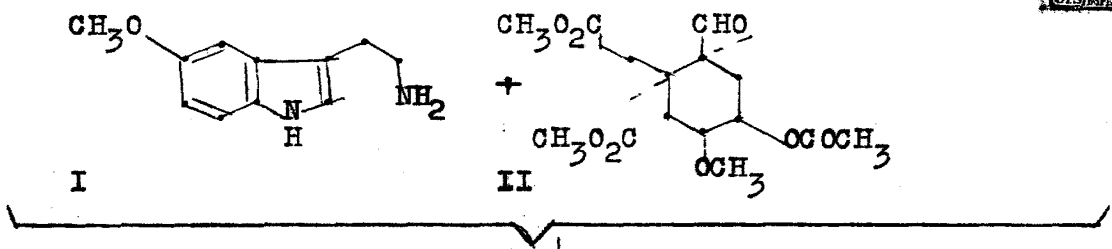
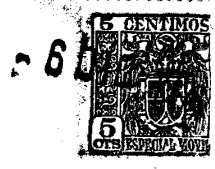
P. A.


Ministerio de Hacienda
Por medio de

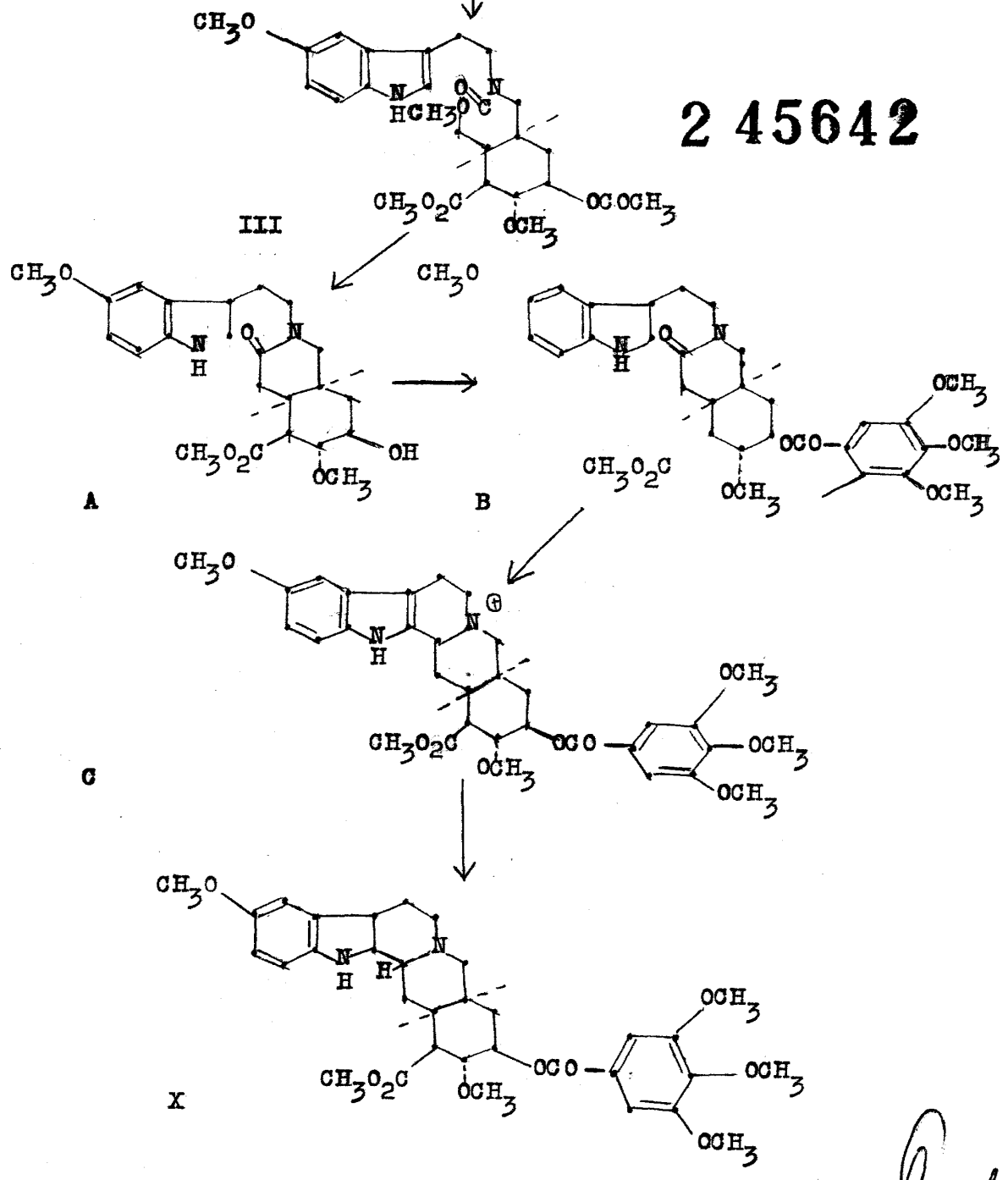


245642





2 45642



[Handwritten signature]