

AÑO

Expediente núm.



246622

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

SANDOZ, A.G., entidad suiza., de nacionalidad

..... domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de núm.

por:

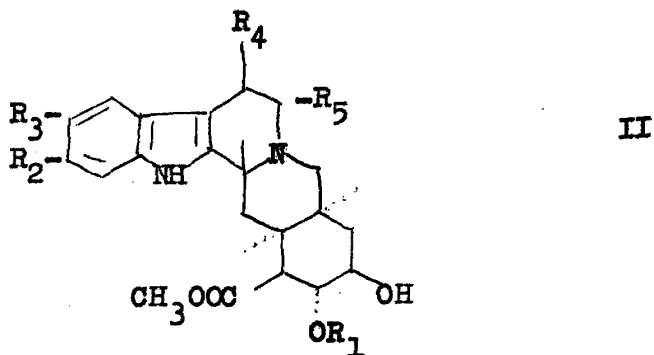
« Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de ácido pivalínico análogos a reserpina".

Nº 12299 :

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.



5. donde R_1 significa un grupo alquílico bajo, R_2 un grupo alcoxi bajo o un grupo alquilomercapto bajo, R_3 un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi bajo, y R_4 y R_5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico bajo, reaccionando hidroxí-ésteres sustituidos, de la fórmula general II



- donde R_1 hasta R_5 tienen el significado arriba indicado, con un derivado reaccionable del ácido pivalínico, según métodos en si ya conocidos.
10. Ya era sabido [L. Dorfman et al., Helv. Chim. Acta 37, 59 (1954)] que se pueden lograr ésteres análogos a reserpina, si se reaccionan ésteres metílicos o etílicos de ácido reserpico con derivados de ácido adecuados. A estos ésteres se les adjudican, en general, propiedades hipotensivas y sedantes.
15. Se ha descubierto ahora, que los distintos ésteres de un mismo grupo, es decir, con igual significado de los sustituyentes R_1 hasta R_5 y solo modificación del resto acílico en la posición 18, sorprendentemente se diferencian mucho en sus propie-
- 20.



dades. Así, por ejemplo, posee en el grupo de los ésteres de los ácidos grasos bajos, el ya conocido acetato de éster metílico del ácido resérpico

[L.Dorfman et al., Helv.Chim.Acta 37, 59 (1954)]

5. buenas propiedades hipotensivas y, por el contrario, ningun efecto sedativo digno de mención. Por lo tanto, fué sorprendente que el correspondiente pivalato del éster metílico de ácido resérpico, en el cual el resto de ácido acético está sustituido por un resto de ácido pivalínico, se destacara, además de por
10. propiedades hipotensivas, por su muy fuerte efecto sedante.

Tal diferencia cualitativa en el efecto, desde luego, no era de esperar. Del trimetoxibenzoato del éster metílico del ácido resérpico (reserpina)

15. se diferencian los nuevos compuestos, porque el efecto sedante es, por lo menos, igual de fuerte que en este mismo, mientras que el efecto reductor de la presión sanguínea es, por el contrario, señaladamente más débil. Además, se caracterizan los ésteres del ácido pivalínico por una duración del efecto más corta, con
20. lo que el efecto terapéutico de estos derivados, en comparación con reserpina, se puede gobernar mucho mejor.

También en la parte química se caracterizan

25. los nuevos ésteres del ácido pivalínico, de los otros compuestos análogos a reserpina conocidos, porque son de más difícil saponificación que éstos. Esta destacada consistencia contra la hidrólisis, que confiere a los nuevos ésteres una posición especial entre los compuestos

30. análogos a reserpina, se deriva del efecto envolvente



alrededor de la unión estérica en la posición 18, que es provocada por el átomo de carbono terciario del componente acílico.

5. Los hidroxi-ésteres de la fórmula general II que se pueden emplear como productos iniciales, se han descrito en la solicitud de patente española nº 241.079 de fecha 29 de marzo de 1958. (Case 878/944/II).

10. Los nuevos compuestos son cristalinos a temperatura normal. Poséen valiosas propiedades terapéuticas y se han de emplear como medicamentos. Los puntos de fusión están sin corregir.

EJEMPLO 1.

Pivalato de éster metílico de ácido resérpico.

15. 0,207 g. de éster metílico de ácido resérpico se disuelven en 2 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,15 cm³ de cloruro pivaloilico y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se mezcla con 1 cm³ de agua, se deja reposar durante 1/2 hora a temperatura de ambiente,
20. se diluye con cloroformo y la solución cloroformica se agita consecutivamente con ácido clorhídrico diluido y solución de hidrogenocarbonato sódico. El residuo amarillo claro dá el pivalato del éster metílico del ácido resérpico de cloruro metilénico/éter en
25. agujas del punto de fusión $250-252^{\circ} \left[\frac{\alpha}{D} \right]_{20} = -93^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).

EJEMPLO 2

Pivalato de éster metílico de ácido 11-etoxi-deserpídico.

30. 0,550 g. de éster metílico de ácido 11-etoxi-



- deserpídico se disuelven en 5 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,5 cm³ de cloruro pivaloílico y se deja reposar durante 16 horas a temperatura de ambiente. Para la elaboración se mezcla con 2 cm³ de agua, se deja reposar durante 1/2 hora a temperatura de ambiente, se diluye con cloroformo y la solución clorofórmica se agita consecutivamente con ácido clorhídrico diluido y solución de bicarbonato sódico. El producto de reacción en bruto se cromatografía en óxido de aluminio. El pivalato cristaliza de éter en agujas del punto de fusión 193-195° $[\alpha]_D = -92^\circ$ (c = 0,2 en piridina).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 3

Pivalato de éster metílico de ácido

15. 17-desmetoxi-17-isopropoxi-reserpico.

0,780 g. de éster metílico de ácido 17-desmetoxi-17-isopropoxi-reserpico se disuelven en 7 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,7 cm³ de cloruro pivaloílico y se deja reposar durante 17 horas a temperatura de ambiente. La elaboración se efectúa como en el ejemplo 2. El pivalato cristaliza de éter/éter de petróleo en prismas del punto de fusión 228-230°. $[\alpha]_D = -69^\circ$ (c = 0,2 en piridina).

20.

EJEMPLO 4

25. Pivalato de éster metílico de ácido 10,11-dimetoxi-deserpídico.

0,465 g. de éster metílico de ácido 10,11-dimetoxi-deserpídico, se disuelven en 10 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,55 cm³ de



cloruro pivaloílico y se deja reposar durante 6 días a temperatura ambiente. La elaboración se efectúa como en el ejemplo 2. El pivalato cristaliza de metanol en agujas del punto de fusión 270-271° $[\alpha]_D^{25} = -103^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).

5.

EJEMPLO 5.

Pivalato de éster metílico del ácido 11-etilomercapto-deserpídico.

10.

0,380 g. de éster metílico de ácido 11-etilomercapto-deserpídico se disuelven en 3,5 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,3 cm³ de cloruro pivaloílico y se deja reposar durante 20 horas a temperatura ambiente.

15.

La elaboración se efectúa como en el Ejemplo 2. El pivalato cristaliza de éter/éter de petróleo en lancetas del punto de fusión 215-218° $[\alpha]_D^{25} = -87^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).

EJEMPLO 6

20.

Pivalato de éster metílico de ácido (-), (1)-5-metilo-reserpico.

25.

0,300 g. de éster metílico de ácido (-), (1)-5-metilo-reserpico se disuelven en 7 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,35 cm³ de cloruro pivaloílico y se deja reposar durante 2 días a temperatura de ambiente. La elaboración se efectúa como en el ejemplo 2. El pivalato cristaliza de éter/hexano en prismas del punto de fusión 249-251° $[\alpha]_D^{25} = -83^{\circ}$ (0,2 en pridina).

EJEMPLO 7

Pivalato de éster metílico de ácido 11-etoxi-



17-desmetoxi-17-iso-propoxi-deserpídico

5. 0,430 g. de éster metílico de ácido 11-etoxi-17-desmetoxi-17-isopropoxi-deserpídico se disuelven en 4,5 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,4cm³ de cloruro pivaloílico y se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. La elaboración se efectúa como indicado en el ejemplo 2. El pivalato cristaliza de éter/éter de petróleo en agujas del punto de fusión 193-195° $[\alpha]_D^{20} = -73^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).

10. EJEMPLO 8 -

Pivalato de éster metílico del ácido (-),(d)-6-metilo-resérpico.

15. 0,310 g. de éster metílico del ácido (-), (d)-6-metilo-resérpico se disuelven en 3 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,33 cm³ de cloruro pivaloílico y se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. La elaboración se efectúa como indicado en el ejemplo 2. El pivalato cristaliza de éter en prismas del punto de fusión 250-251°, $[\alpha]_D^{20} = -68^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).

20.

N O T A

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

Tambien se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentada en Suiza: N° 55 272 de fecha 30 de enero de 1958 y N° 66 868 de fecha 3 de Diciembre de 1958, acogiéndose, por lo tanto,

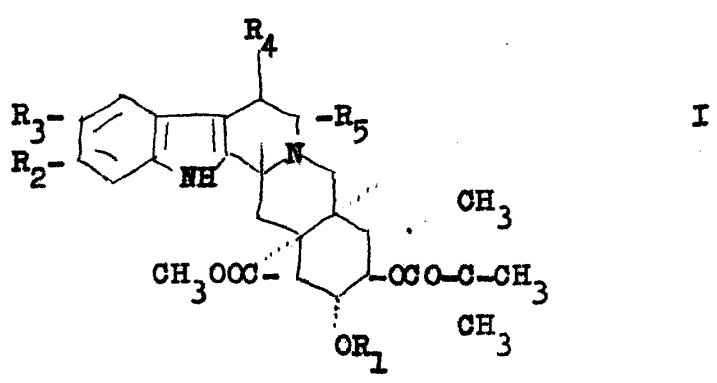
17
5 CENTIMOS
6
OCT 1954

246622

a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento

5. para la obtención de nuevos ésteres de ácido pivalínico, análogos a reserpina"; caracterizándose por lo siguiente:

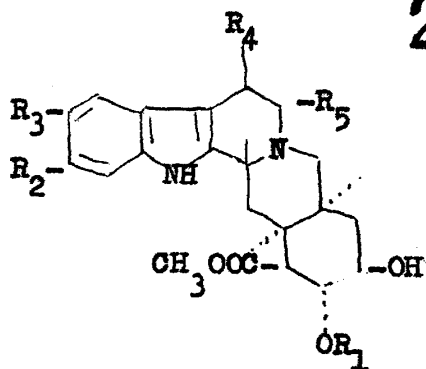
10. 12.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácido pivalínico análogos a reserpina hasta ahora desconocidos de la fórmula general I



15. donde R₁ significa un grupo alquílico bajo, R₂ un grupo alcoxi bajo o un grupo alquilomercapto bajo, R₃ un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi bajo, y R₄ y R₅ un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico bajo, caracterizándose porque los hidroxi-ésteres sustituidos de la fórmula general II



246622



II

donde R_1 hasta R_5 tienen el significado arriba indicado, se reaccionan con un derivado reaccionable del ácido pivalínico, según métodos en si ya conocidos.

5. 2º.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de ácido pivalínico análogos a reserpina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 ENE. 1959
S A N D O Z A. G.

J. BOMEZ ACEBO Y MODEI
P. S.