

PATENTE DE INVENCION

Case 1081/A/B.

252227

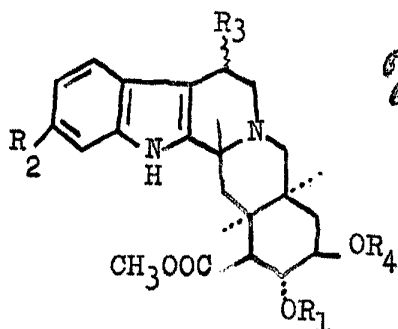
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos parecidos a la reserpina, hasta ahora desconocidos".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en BASILEA, Suiza.

Se ha descubierto que se pueden obtener compuestos parecidos a la reserpina, hasta ahora desconocidos, de la fórmula general I



252227

I

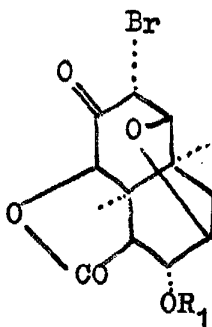
2207



5.

donde R_1 y R_3 significan grupos alquílicos bajos
 R_2 un grupo alcoxi bajo y R_4 un resto acetílico,
 pivaloílico, 3,4,5-trimetoxibenzofílico ó carboe-
 toxi-siringoílico, si una bromocetona de la fór-
 mula II

10.

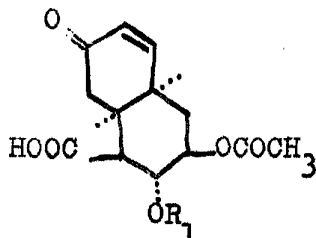


II

15.

donde R_1 tiene el significado de arriba, se somete a
 los efectos de polvo de cinc en presencia de anhídri-
 do acético, sobre el ácido cetónico insaturado, bi-
 cíclico, formado de la fórmula III

20.



III

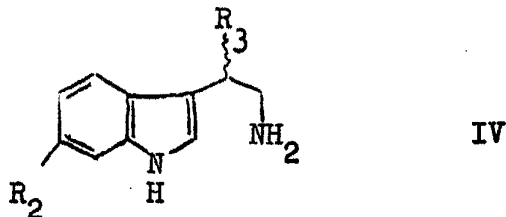
25.

en caso dado después de separar en los antípodas ópti-
 cos unitarios según métodos conocidos, se deja reac-
 cionar ácido peryódico o peryodato sódico en presencia



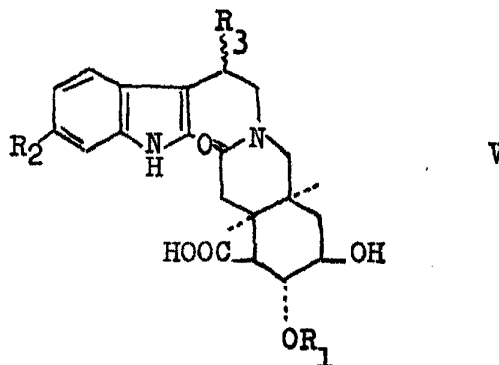
de cantidades catalíticas de tetróxido de osmio, se esterifica el ácido aldehidodicarbónico formado, el diéster se condensa con una triptamina sustituida de la fórmula general IV

5.



donde los sustituyentes R_2 y R_3 tienen el significado de arriba, la base de Schiff se reduce y saponifica, con lo que se forma un lactam tetracíclico de la fórmula V

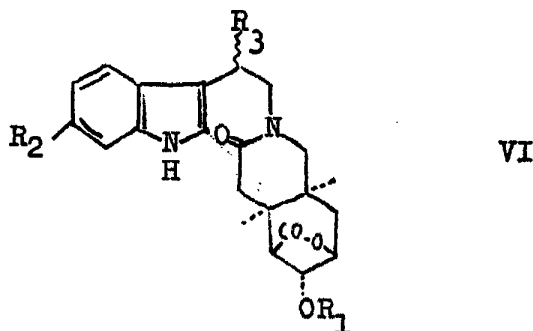
10.



15.

donde los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, el lactam V se lactoniza según métodos conocidos, la lactona-lactam formada, de la fórmula VI

20.

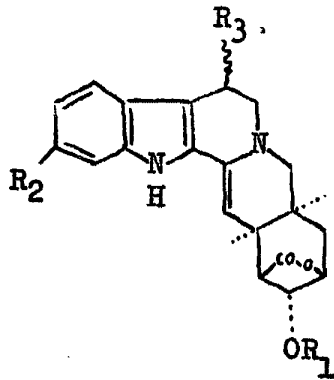


25.



se cicliza según métodos conocidos, la 3-dehidro-lactona obtenida de la fórmula VII

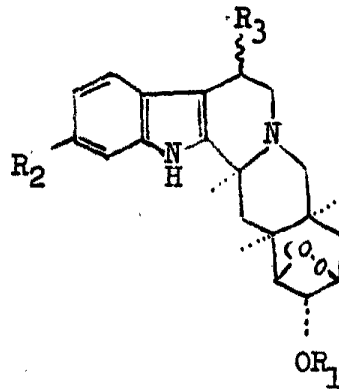
5.



VII

10.

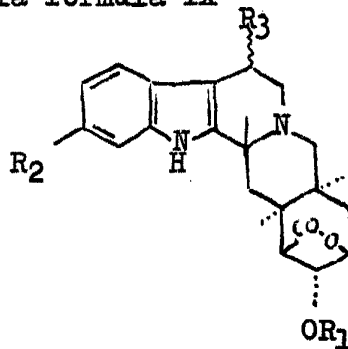
se reduce, con lo que se obtiene una lactona del ácido isodeserpídico sustituida de la fórmula VIII



VIII

15.

la lactona VIII se transpone según métodos conocidos a la correspondiente lactona del ácido deserpídico de la fórmula IX



IX

25.

la lactona IX se transforma por metanólisis en un

252227



- éster metílico sustituido del ácido deserpidico y el hidroxí-éster formado se transforma por esterificación con un derivado reaccionable del ácido acético, pivalínico, 3,4,5-trimetoxibenzoico ó carboetoxi-siringaico, en el compuesto deseado parecido a la reserpina, de la fórmula I. En el procedimiento arriba descrito, obtención de los compuestos de la fórmula general II-IV se efectua alternativamente según métodos conocidos.
- 5.
10. La reserpina (Fórmula I: $R_1 = CH_3$, $R_2 = OCH_3$ en posición 11, $R_3 = H$ y $R_4 = 3,4,5$ -trimetoxi-benzoilo) es, junto con la ajmalina, ya desde hace tiempo conocida, el alcaloide principal de las clases de Rauwolfia, mientras que la deserpidina
15. (Fórmula I: $R_1 = CH_3$, R_2 y $R_3 = H$, $R_4 = 3, 4, 5$ -trimetoxi-benzoilo) y la rescinamina (Fórmula I: $R_1 = CH_3$, $R_2 = OCH_3$ en posición 11, $R_3 = H$ y $R_4 = 3,4,5$ -trimetoxi-cinamoilo) son dos de los numerosos alcaloides secundarios que se encuentran en esta
20. clase de los apocinaceos.
25. La reserpina, deserpidina y rescinamina han alcanzado en los últimos años una gran importancia terapéutica, ya que, debido a sus propiedades reductoras de la presión sanguínea y psíquicamente tranquilizadoras, permiten un tratamiento eficaz de la hipertonia y perturbaciones psíquicas. Sin embargo, no pocas veces estos alcaloides muestran efectos secundarios que en parte son desagradables y algunas veces pueden obligar a la interrupción

252227



- del tratamiento. Con mayor frecuencia se presenta depresión psíquica, cansancio, hiperacidez del estómago, diarrea, dispnoea o asma, oedemas (Efecto antidiurético), algunas veces abscesos pepticos,
5. Parkinsonismo, ataques de Grand-mal [H.A. Schroeder y H.M. Perry, J. Amer. Med. Assoc. 159, 839 (1955) Editorial, Brit. Med. J. 1955 II, 1378].

- Por esta razón era deseable poder disponer de compuestos de efecto similar que, manteniendo las propiedades terapéuticamente valiosas, no muestren, o solo en escala reducida, las propiedades secundarias de los alcaloides naturales.
- 10.

- Mediante el presente procedimiento se han logrado ahora obtener compuestos de la fórmula I antes mencionada, que se destacan de los alcaloides conocidos de las clases de Rauwolfia, y de todos los compuestos parecidos a reserpina conocidos, por su superior efecto. Con reducida toxicidad actúan destacadamente como sedantes y reductores de la presión sanguínea, sobrepasando considerablemente algunos derivados los efectos de la misma reserpina. Muestran además una duración del efecto especialmente larga: Así, por ejemplo, el efecto de la (-), (d)-6-metilo-reserpina dura dos veces más que el de la reserpina. La dosis eficaz asciende, sin embargo, sólo a una fracción de aquélla que es necesaria con los alcaloides de rauwolfia para lograr los mismos efectos farmacodinámicos. Para el empleo terapéuticos de los nuevos derivados es además de
- 15.
- 20.
- 25.

- 7 - 252227²²



especial importancia, que prácticamente no poseen efectos secundarios indeseados.

5. Los nuevos compuestos de la fórmula I, obtenidos según el presente procedimiento en forma totalmente sintética, se diferencian de todos los alcaloides de rauwolfia hasta ahora conocidos, en su estructura química, por la presencia de un sustituyente alquílico en la posición 6 de la estructura yohimbánica. Una sustitución similar en este lugar hasta ahora no se ha encontrado nunca en la química de los alcaloides carbolínicos.
- 10.

El procedimiento según la presente invención se efectúa preferentemente de la siguiente manera:

15. 1 parte de bromocetona de la fórmula II [obtenida según J. Am. Chem. Soc. 78, 2023 (1956)] se suspende en 25 veces su cantidad de anhídrido acético y, a temperatura ligeramente más elevada se agita durante algunos minutos con 1 parte de polvo de cinc, con lo que se disuelve la bromocetona
20. y como producto de reacción se obtiene el ácido acetoxi-cetónico insaturado, bicíclico, de la fórmula III. Los ácidos acetoxi III ya contienen 5 de los 6 centros asimétricos que se encuentran en la reserpina, deserpidina, y rescinamina y se pueden
25. fácil y cuantitativamente descomponer, a través de la sal, con una base asimétrica adecuada, por ejem. estricnica, en los antípodas ópticos.

Por oxidación de los ácidos acetoxi- III



5. con ácido peryódico o peryodato sódico, en presencia de tetróxido de osmio sólo en cantidades catalíticas, se forman a través de los dioles, los correspondientes ácidos aldehído-dicarbónicos, que con diazometano se transforman directamente en el éster dimetílico y se condensan con el componente triptáminico IV. Por reducción de la base de Schiff formada con bromohidruro sódico y saponificación del producto de reducción con sosa cáustica metanólica se obtienen los lactamos tetracíclicos de la fórmula V.

15. Si ahora se calientan los lactamos V con anhídrido acético y acetato sódico, se presenta la lactonización bajo formación de los lactona-lactamos de la fórmula VI. Los lactona-lactamos VI se ciclizan con oxicloloruro fosfórico a las lactonas del ácido 3-dehidro-deserpídico VII que fácilmente se pueden aislar en la mayoría de los casos en forma cristalina y limpiar.

20. Las 3-dehidro-lactonas VII, hasta ahora desconocidas, se pueden reducir por métodos en sí ya conocidos, tal como por ejemplo con borohidruro sódico e hidrógeno catalíticamente activado, a las lactonas del ácido isodeserpídico de la fórmula VIII=

25. Si las lactonas del ácido iso-deserpídico VIII sustituidas se disuelven por ejemplo en xilol y se hierve con ácido pivalínico, entonces se presenta la transposición a las lactonas del ácido deserpídico IX sustituido, que por metanólisis, por ejemplo

252227



5. por calentamiento al reflujo con metilato sódico y metanol, dá los correspondientes ésteres metílicos del ácido deserpídico sustituido. En la acilización con un ácido carbónico adecuado, por ejemplo por tratamiento con el cloruro ácido en piridina, se obtienen los deseados compuestos sustituidos de la fórmula I, parecidos a reserpina.
10. El procedimiento según la presente invención permite la síntesis total, en escala técnica, de los compuestos parecidos a reserpina sustituidos en 6 por alquilo. Los compuestos hasta ahora desconocidos, obtenidos según el presente procedimiento se han de emplear en la terapia en forma de bases libres o en forma de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.
15. En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento, pero que en ninguna forma limitan el alcance de la invención, se indican las temperaturas en grados Celsio. Los puntos de fusión están corregidos.
20. Ejemplo 1.- 6-metilo-reserpina
I. Acido 1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2-metoxi-3-acetoxi-7-oxo-1-naftoico.
25. 200 g. de lactona del ácido decahidro-2-metoxi-3,5-oxido-6-bromo-7-oxo-8-oxi-1-naftoico (Fórmula II: $R_1 = CH_3$) del P.F. 165-167° [Obtención, véase J.Am. Chem. Soc. 78, 2023 (1956)] se suspenden en 5000 cm³ de anhídrido del ácido acético y a una temperatura de 40°, se mezcla agitando fuertemente



5. con 200 g. de polvo de cinc, enfriándose el recipiente de reacción desde fuera con agua de hielo inmediatamente después de agregar el polvo de cinc. A pesar de este enfriamiento la temperatura de la solución sube en el plazo de $2\frac{1}{2}$ minutos de 40° a 59° para rápidamente volver a bajar. Después de un tiempo de reacción de un total de 5 minutos, se filtra del polvo de cinc, el filtrado se evapora en el vacío al chorro de agua a $70-80^{\circ}$, el residuo se disuelve en 250 cm³ de acetona
10. y 400 cm³ de agua, la solución se deja reposar durante varias horas a temperatura de ambiente para saponificar los anhídridos mezclados formados y a continuación, se diluye con 2000 cm³ de agua y se extrae tres veces con cloroformo. La solución secada sobre sulfato sódico
15. deja al evaporar, un residuo parcialmente cristalino que de acetona/éter da el ácido 1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2-metoxi-3-acetoxi-7-oxo-1-naftoico (Fórmula III: $R_1 = CH_3$) del P.F. $210-215^{\circ}$.
- II. Lactam del ácido (-), (d,l)-oxi 1) (Fórmula
20. V: $R_2 = OCH_3$, R_1 y $R_3 = CH_3$)
- a) Disociación en los antípodas ópticos
25. 62 g. de ácido acetoxi racémico (Fórmula III: $R_1 = CH_3$) y 73 g. de estriquina se disuelven en 2 litros de metanol, la solución clara se concentra por evaporación a la mitad, cristalizando al enfriar 50 g. de sal estriquinica del ácido (-)-acetoxi en prismas del P.F. $240-241^{\circ}$ $[\alpha]_D = -122^{\circ}$ (c = 0,2 en etanol). Por concentración de la lejía madre se



1959

obtienen aún 11,5 g. de sal de la misma pureza. En la lejía madre se queda la sal estričníica del ácido (+)-acetoxi.

5. Para la obtención del ácido (-)-acetoxi libre se suspenden los 61,5 g. de sal estričníica

1) La denominación "(d,l)" se refiere a 6-metoxi- β -metilo-triptamina racémica.

10. obtenidos en 200 cm³ de agua y enfriando con hielo se mezcla con 80 cm³ de amoníaco 2-n. Se agita durante 5 minutos a 0°, se filtra de la estričníica precipitada, el filtrado se mezcla con ácido clorhídrico hasta que la reacción sea ácida al congo y se extrae varias veces con éster acético. El extracto éster acético se seca sobre sulfato sódico,
15. se evapora hasta secar y el residuo se recristaliza de metanol, con lo que se obtiene el ácido (-)-acetoxi (Fórmula III : R₁ = CH₃) en placas fuertemente refractarias a la luz del P.F. 223-225° $[\alpha]_D = 219^\circ$
20. (c = 0,2 en etanol).

25. De la lejía madre de la sal estričníica del ácido (-)-acetoxi se obtiene, al evaporar la sal estričníica del ácido (+)-acetoxi como resina incolora. Esta se disuelve en 200 cm³ de agua, la solución se mezcla, enfriando con hielo, con 80 cm³ de solución de amoníaco 2-n, se filtra de la estričníica precipitada y el ácido (+)-acetoxi (Fórmula III : R₁ = CH₃) se aísla como descrito para el ácido (-)-acetoxi. Después de recristalizar una



vez de metanol se obtienen placas del P.F. 222-224^o

$[\alpha]_D = + 217^{\circ}$ (c = 0,2 en etanol).

b) Oxidación del ácido (-)-acetoxi, condensación con (d,l)-6-metoxi- β -metilo-triptamina, reducción,

5. cierre de anillo y saponificación a V

8,45 g. de ácido (-)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2-metoxi-3-acetoxi-7-oxo-1-naftoico (Fórmula III : $R_1 = CH_3$) se disuelven en 90 cm³ de dioxano, la solución se mezcla con 90 mg. de tetróxido de osmio y a continuación con 34,2 g. de HJO₄.

10. 2H₂O en 150 cm³ de agua y 150 cm³ de sosa cáustica l-n. Después de reposar durante 15 horas a temperatura de ambiente se extrae la solución tres veces con éster acético, el extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se trata con solución

15. de diazometano etérica hasta el teñido amarillo permanente. La solución se evapora en vacío a una temperatura del baño de unos 35^o hasta secar, el residuo se recibe en 75 cm³ de benzol abs. y se trata

20. con una solución de 6,7 g. de (d,l)-6-metoxi- β -metilo-triptamina (Fórmula IV; $R_2 = OCH_3$, $R_3 = CH_3$) en unos 30 cm³ de benzol. Se deja reposar durante 10 minutos a temperatura de ambiente, se mezcla con

25. 100 cm³ de metanol abs. y 4,5 g. de borohidruro sódico, se calienta durante 10 minutos sobre el baño María, agregándose entonces a la solución 3 cm³ de ácido acético glacial. En vacío se concentra por evaporación y se reparte entre ácido clorhídrico l-n y cloruro metilénico. La solución cloruro meti-



- lénica se lava con agua y solución de sal común saturada, y los extractos acuosos se extraen aún dos veces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira en vacío. El residuo amorfo se disuelve en una mezcla de 100 cm³ de metanol y 100 cm³ de sosa cáustica 1-n, la solución se calienta durante 90 minutos al reflujo hasta hervir, se acidifica con ácido clorhídrico hasta la reacción ácida al congo y, en vacío, se retira la cantidad principal del metanol. La solución acuosa se agita ahora tres veces con cloruro metilénico, los extractos metilénicos se secan sobre sulfato sódico, y en vacío se evapora hasta secar, con lo que se obtiene el lactam del ácido (-), (d,l)-oxi de la fórmula V ($R_2 = OCH_3$, R_1 y $R_3 = CH_3$) como residuo amorfo.

15. III. Lactona del ácido (-), (d,l)-6-metilo-isoresérpico.

20. a) Lactona-Lactam:

- 10 g. de lactam del ácido (-), (d,l)-oxi en bruto y 4,0 g. de acetato sódico libre de agua se calientan al reflujo durante 15 horas hasta hervir en una solución de 400 cm³ de benzol abs. y 45 cm³ de anhídrido acético. Después de enfriar se evapora en vacío hasta secar y el residuo se reparte entre solución de hidrogenocarbonato sódico y cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el cloruro metilénico queda la lactona-lactam amorfa (fórmula VI: $R_2 = OCH_3$, R_1 y $R_3 = CH_3$).



b) Lactona del ácido (-), (d,l)-3-dehidro-6-metilo-resérpico.

5. 7,5 g. de lactona-lactam descrita bajo III a) se calientan en 170 cm³ de oxicloriguro de fósforo, recién destilado, durante 2 horas al reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución oscura se evapora en vacío hasta secar, el residuo se disuelve en cloriguro metilénico, se agita con amoníaco diluido, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta secar, con lo que se obtiene un residuo cristalino. P.F. 236-239°. Agujas de metanol, $[\alpha]_D^{25} = + 46^\circ$ (c = 0,2 en piridina).

c) Lactona del ácido (-), (d,l)-6-metilo-isoresérpico.

15. 7,3 g. de la lactona del ácido (-), (d,l)-3-dehidro-6-metilo-resérpico en bruto, descrito bajo III b) se disuelven en una mezcla de 80 cm³ de metanol y 80 cm³ de cloriguro metilénico y la mezcla se mezcla en porciones con un total de 7 g. de borohidruo sódico a temperatura de ambiente. Terminada la reacción se mezcla con poco ácido acético glacial y a continuación se evapora la solución hasta secar. El residuo que queda se reparte entre solución de amoníaco diluida y cloriguro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente se obtiene

20. la lactona del ácido (-), (d,l)-6-metilo-isoresérpico (Fórmula VIII: R₂ = OCH₃, R₁ y R₃ = CH₃) como residuo amorfo.

25.

IV. (-), (d)- y (-), (l)-6-metilo-reserpina 1)

a) Transposición:



252227

- 7,0 g. de lactona del ácido (-),(d,1)-6-metilo-isoresérpico en bruto se calienta al reflujo en 80 cm³ de una solución de xilol/ácido pivalínico (8:2) en una atmósfera de nitrógeno. Después se
5. evapora la solución en vacío hasta secar y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y solución de amoníaco diluida. Después de secar y evaporar el disolvente queda un residuo cristalino. Por cromatografía en óxido de aluminio se puede lograr una
10. separación limpia entre los diastereoisómeros, la lactona del ácido (-), (d)-6-metilo-resérpico y la

1)

Las denominaciones "(d)" y "(l)" se refieren a la configuración en el átomo de carbono 6.

15. lactona del ácido (-),(l)-6-metilo-resérpico. Uno de los isómeros funde a 258-268° y posee el giro específico $[\alpha]_D = -10^\circ$ (c = 0,2 en piridina); el otro isómero funde a 256-258° y posee el giro específico $[\alpha]_D = +81^\circ$ (c = 0,2 en piridina).

b) Metanólisis y esterificación.:

20. 0,21 g. de cada una de las lactonas del ácido (-)-6-metilo-resérpico isómeras, descritas bajo IV a), se calientan al reflujo, bajo exclusión de agua, durante 1½ horas en una solución de metilato sódico diluida (obtenida por disolución de 33 mg.
25. de sodio en 11 cm³ de metanol abs.). Después de enfriar se neutraliza exactamente la solución clara con ácido clorhídrico diluido y en vacío se evapora hasta secar. A continuación se reparte el residuo entre cloruro metilénico y solución de amoníaco



- diluida. Después de secar y evaporar el cloruro metilénico se disuelve el residuo en 2,5 cm³ de piridina, se agregan 280 mg de cloruro trimetoxibenzoílico y se deja reposar durante 2 horas a temperatura de ambiente. A continuación se mezcla la solución con 1 cm³ de agua, se deja reposar durante $\frac{1}{2}$ hora a temperatura de ambiente, se enjuaga con cloruro metilénico en un embudo separador, se agita consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, amoníaco diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta secar. Las dos reserpinas 6-metílicas isómeras (Fórmula I; R₂ = OCH₃, R₁ y R₃ = CH₃, R₄ = 3,4,5-trimetoxibenzoilo) cristalizan de alcohol. Una funde a 203-205° ($[\alpha]_D^{20} = 146^\circ$; c = 0,2 en piridina), la otra a 209-211° ($[\alpha]_D^{20} = -174^\circ$; c = 0,2 en piridina).
5. 10. 15.

Ejemplo 2 (O-carboetoxi-siringoato) del éster metílico del ácido (-),(d)-6-metilo-resérpico.

- Primeramente se prepara, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, la lactona del ácido (-),(d)-6-metilo-resérpico y por metanólisis se transforma en el correspondiente éster metílico del ácido (-),(d)-6-metilo-resérpico.
- 20.

- 0,3 g. del éster metílico del ácido (-),(d)-6-metilo resérpico se disuelven en 3 cm³ de piridina, la solución se mezcla con 0,45 g. de cloruro O-carboetoxi-siringoílico y se deja reposar durante 3 horas a temperatura de ambiente. A continuación se mezcla la solución con 1 cm³ de agua, se deja reposar durante
- 25.

252227



1955

- ½ hora a temperatura de ambiente, se enjuaga con cloruro metilénico en un embudo separador, se agita consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, amoníaco diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico
5. y se evapora hasta secar. El (O-carboetoxi-siringato) del éster metílico del ácido (-), (d)-6-metilo-resérpico es amorfo, por el contrario, su oxalato ácido cristaliza de alcohol en prismas del P.F. 248-249° $[\alpha]_D^{25} = -101^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).
10. Ejemplo 3. 6-metilo-11-etoxi-deserpídina.
 I/II. Lactam del ácido (-), (d,l)-oxi¹⁾ (Fórmula
V : R₂ = OC₂H₅, R₁ y R₃ = CH₃)
-
- 1) La denominación "(d,l)" se refiere a 6-etoxi-β-metilo-triptamina racémica.
15. 5,64 g. de ácido (-)-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-2-metoxi-3-acetoxi-7-oxo-1-naftoico (Fórmula III : R₁ = CH₃) \square Obtención según el ejemplo 1, \square se disuelven en 60 cm³ de dioxano, la solución
20. se mezcla con 60 mg. de tetraóxido de osmio y a continuación con 22,8 g. de HJO₄ · 2H₂O en 100 cm³ de agua y 100 cm³ de sosa cáustica l-n. Después de reposar durante 15 horas a temperatura de ambiente se extrae la solución tres veces con éster acético
25. el extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se trata con solución etérica de diazometano hasta que se mantenga permanente el tefido amarillo. La solución se evapora en vacío a una temperatura del baño de unos 35° hasta secar,



- el residuo se recibe en 60 cm³ de benzol abs. y se trata con una solución de 5,0 g. de (d,l)-6-etoxi-β-metilo-triptamina en unos 60 cm³ de benzol. Se deja reposar durante 45 minutos a temperatura de ambiente,
5. se mezcla con 60 cm³ de metanol abs. y 4,0 g. de borohidruro sódico, se deja reposar durante 20 minutos a temperatura de ambiente, después de lo cual se mezcla la solución con algo de ácido acético glacial. Se concentra por evaporación en vacío y se reparte entre ácido clorhídrico l-n y cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica se lava con agua y solución de sal común saturada, y los extractos acuosos se extraen aún dos veces con cloruro metilénico, los extractos cloruro metilénicos
10. reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira en vacío. El residuo amorfo se disuelve en una mezcla de 70 cm³ de metanol y 70 cm³ de sosa cáustica l-n, la solución se calienta durante 90 minutos al reflujo hasta hervir, se acidifica con
15. ácido clorhídrico hasta la reacción ácida al congo y en vacío se retira la cantidad principal del metanol, la solución acuosa se agita ahora tres veces con cloruro metilénico, los extractos cloruro metilénicos se secan sobre sulfato sódico y en
20. vacío se evapora hasta secar, con lo que se obtiene como residuo amorfo el lactam del ácido (-), (d,l)-oxi de la fórmula V ($R_2 = OC_2H_5$, R_1 y $R_3 = CH_3$).
25. III). Lactona del ácido (-), (d,l)-6-metilo-11-etoxi-



259227

-isodeserpídico

a) Lactona-lactam

5. 7,8 g. del lactam del ácido (-),(d,l)-oxi en bruto descrito bajo II) y 4,0 g. de acetato sódico libre de agua, se calientan al reflujo durante 15 horas hasta hervir, en una solución de 200 cm³ de benzol abs. y 40 cm³ de anhídrido acético. Después de enfriar se evapora en vacío hasta secar y el residuo se reparte entre solución de hidrógenocarbonato sódico y cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el cloruro metilénico queda la lactona-lactam amorfa de la fórmula VI ($R_2 = OC_2H_5$, R_1 y $R_3 = CH_3$).

10. b) Lactona del ácido (-),(d)- y (-),(l)-3-dehidro-6-metilo-11-etoxi-deserpídico ¹⁾

1) Las expresiones "(d)" y "(l)" se refieren a 6-etoxi-β-metilo-triptamina de giro a derechas resp. a izquierdas.

20. 5,3 g. de lactona-lactam descrita bajo III a) se calientan al reflujo en 120 cm³ de oxiclórico de fósforo recién destilado durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución oscura se evapora en vacío hasta secar, el residuo se disuelve en cloruro metilénico, se agita con amoníaco diluido, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta secar, con lo que queda un residuo amorfo. De esta mezcla de los dos diastereómeros cristaliza la lactona del ácido (-),(l)-3-dehidro-6-metilo-11-etoxi-deserpídico en prismas finos del P.F. 254-255°, mientras que el compuesto (-),(d) se queda como

25.

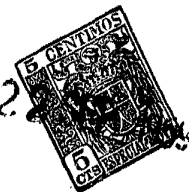
252227



espuma amorfa que no se puede cristalizar.

c) Lactona del ácido (-),(d)- y (-),(l)-6-metilo-
11-etoxi-isodeserpídico

- 3,7 g. de la lactona del ácido (-),(d)-
5. 3-dehidro-6-metilo-11-etoxi-deserpídico amorfo descrita en el ejemplo III b), se disuelve en una mezcla de 40 cm³ de metanol y 40 cm³ de cloruro metilénico y la mezcla se mezcla, en porciones, con un total de 3 g. de borohidruro sódico. Terminada
10. la reacción se mezcla con poco ácido acético glacial y a continuación se evapora la solución hasta secar. El residuo que queda se reparte entre solución de amoníaco diluida y cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente se obtiene la lactona
15. del ácido (-),(d)-6-metilo-11-etoxi-isodeserpídico como residuo amorfo.
- 0,74 g. de la lactona del ácido (-),(l)-
20. -3-dehidro-6-metilo-11-etoxi-deserpídico pura, descrita bajo III b), se disuelven en una mezcla de 10 cm³ de metanol y 10 cm³ de cloruro metilénico y la mezcla se mezcla, a temperatura de ambiente, en porciones, con un total de 0,6 gramos de borohidruro sódico. Terminada la reacción se mezcla con poco
25. ácido acético glacial y a continuación se evapora la solución hasta secar. El residuo remanente se reparte entre solución de amoníaco diluida y cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente se obtiene la lactona del ácido (-),(l)-6-metilo-11-etoxi-isodeserpídico (fórmula VIII: R₂ = OC₂H₅, R₁ y R₃ = CH₃)



por cristalización de éster acético, en prismas del P.F. 230-232° $[\alpha]_D = -138^\circ$ (c = 0,2 en piridina).

IV (-),(d)- y (-),(l)-6-metilo-11-etoxi-deserpídina

a) Transposición.

- 5. 3,7 g. de lactona amorfa del ácido (-), (d)-6-metilo-11-etoxi-isodeserpídico, descrito bajo III c), se calienta al reflujo en 40 cm³ de una solución de xilol/ácido pivalínico (8:2) durante 15 horas. Después se evapora la solución en vacío hasta secar y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y solución de amoniaco diluida. Después de secar y evaporar el disolvente queda un residuo amorfo. De metanol cristaliza la lactona del ácido (-),(d)-6-metilo-11-etoxi-deserpídico en prismas incoloros del P.F. 247-248°, $[\alpha]_D = 78^\circ$ (c = 0,2 en piridina).
- 10. 0,55 g. de la lactona del ácido (-),(l)-6-metilo-11-etoxi-isodeserpídico pura, descrita bajo III c), se calientan al reflujo durante 15 horas en 5 cm³ de una solución de xilol/ácido pivalínico (8:2). Después se evapora la solución en vacío hasta secar y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y solución de amoniaco diluida. Después de secar y avaporar el disolvente queda un residuo que se cristaliza de metanol. La lactona del ácido (-),(l)-6-metilo-11-etoxi-deserpídico forma prismas incoloros del P.F. 281-282° $[\alpha]_D = -11,5^\circ$ (c = 0,2 en piridina).
- 15. b) (-),(d)- y (-),(l)-6-metilo-11-etoxi-deserpídina

0,25 g. de cada una de las dos lactonas



- isomeras del ácido 6-metilo-11-etoxi-deserpídico descritos bajo IV a), se calientan al reflujo bajo exclusión de agua durante $1\frac{1}{2}$ horas en una solución de metilato sódico diluida (obtenida por disolución de 37 mg. de sodio en 11 cm³ de metanol abs.).
5. Después de enfriar se neutraliza exactamente la solución clara con ácido clorhídrico diluido y en vacío se evapora hasta secar. A continuación se reparte el residuo entre cloruro metilénico y solución de amoníaco diluida. Después de secar y evaporar el cloruro metilénico se disuelve el residuo en 3 cm³ de piridina, se agregan 320 mg. de cloruro trimetoxibenzoílico y se deja reposar durante 2 horas a temperatura de ambiente. A continuación se mezcla,
10. la solución con poca agua, se deja reposar durante $\frac{1}{2}$ hora a temperatura de ambiente, se enjuaga con cloruro metilénico en un embudo separador, se agita consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, amoníaco diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico
15. y se evapora hasta secar. La (-), (d)-6-metilo-11-etoxi-deserpídina (Fórmula I: $R_2 = OC_2H_5$, R_1 y $R_3 = CH_3$, $R_4 = 3,4,5$ -trimetoxibenzoilo) se puede obtener de etanol como sal ácida d-alcanfor-sulfónica en prismas del P.F. 267-270°.
20. $[\alpha]_D = -36,5^\circ$ (c = 0,2 en piridina). La (-), (l)-6-metilo-11-etoxi-deserpídina cristaliza de etanol en prismas del P.F. 226-228°, $[\alpha]_D = -155^\circ$ (c = 0,2 en piridina).
- 25.

252



Ejemplo 4 (-),(d)-6-isopropilo-reserpina 1)

I/II Lactam del ácido (-),(d)-oxi (Fórmula V: R₂ =



4,8 g. de ácido (-)-1,2,3,4,7,8,9,10-

5. octahidro-2-metoxi-3-acetoxi-7-oxo-1-naftico (Fórmula III : R₁ = CH₃) [Obtenido según el ejemplo 1, bajo I)] se disuelven en 50 cm³ de dioxano, la solución se mezcla con 50 mg. de tetróxido de osmio y a continuación con 19,4 g. de HJO₄.2H₂O en 85 cm³
10. de agua y 85 cm³ de sosa cáustica l-n, Después de reposar durante 15 horas a temperatura de ambiente se extrae la solución tres veces con éster acético el extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se trata con solución de diazometano
15. etérea hasta el tefido amarillo permanente. La solución se evapora en vacío a una temperatura del baño de unos 35° hasta secar, el residuo se recibe
-
- 1) La denominación "(d)" se refiere a 6-metoxi-β-isopropilo-triptamina de giro a derechas.
20. en 50 cm³ de benzol abs. y se mezcla con una solución de 4,3 g. de (d)-6-metoxi-β-isopropilo-triptamina en poco benzol. Se deja reposar durante 40 minutos a temperatura de ambiente, se mezcla con
25. 50 cm³ de metanol abs. y 3,8 g. de borohidruro sódico, se deja reposar 15 minutos a temperatura de ambiente., agregándose entonces a la solución 2 cm³ de ácido acético glacial. Se concentra por evaporación en vacío y se reparte entre ácido clorhídrico l-n y



- cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica se lava con agua y solución de sal común saturada y los extractos acuosos se extraen aún dos veces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y se retira el disolvente en vacío. El residuo amorfo se disuelve en una mezcla de 70 cm³ de metanol y 70 cm³ de sosa cáustica 1-n, la solución se calienta al reflujo durante 90 minutos hasta hervir, se acidifica con ácido clorhídrico hasta la reacción ácida al congo y en vacío se retira la cantidad principal del metanol. La solución acuosa se agita ahora tres veces con cloruro metilénico, los extractos cloruro metilénicos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta secar, con lo que se obtiene el lactam del ácido (-),(d)-oxi de la fórmula V ($R_2 = \text{OCH}_3$, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = i\text{-C}_3\text{H}_7$) como residuo amorfo.
5. III) Lactona del ácido (-),(d)-6-isopropilo-isore-
sérpico.
10. a) Lactona-lactam
15. 6,6 g. de lactam del ácido (-),(d)-oxi en bruto descrito bajo II y 3 g. de acetato sódico libre de agua se calienta al reflujo hasta hervir en una solución de 200 cm³ de benzol y 40 cm³ de anhídrido acético durante 15 horas. Después de enfriar se evapora en vacío hasta secar y el residuo se reparte entre solución de hidrogenocarbonato sódico y cloruro metilénico. Después de secar y
- 20.
- 25.



252227

evaporar el cloruro metilénico queda la lactona-lactam amorfa de la fórmula VI ($R_2 = OCH_3$, $R_1 = CH_3$, $R_3 = i-C_3H_7$).

b) Lactona del ácido (-),(d)-3-dehidro-6-isopropilo-resérpico.

5.

6,0 de la lactona-lactam descrita bajo III a), se calienta al reflujo en 150 cm³ de oxiclорuro fosfórico, recién destilado, durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución oscura se evapora en vacío hasta secar, el residuo se disuelve en cloruro metilénico, se agita con amoníaco diluido, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta secar. De metanol cristaliza la lactona del ácido (-),(d)-3-dehidro-6-isopropilo-resérpico (Fórmula VII : $R_2 = OCH_3$, $R_1 = CH_3$, $R_3 = i-C_3H_7$) en prismas finos del P.F. 274-275° $[\alpha]_D = 73,5^\circ$ (c = 0,2 en piridina).

10.

15.

c) Lactona del ácido (-),(d)-6-isopropilo-isoresérpico.

20.

3,0 g. de la lactona del ácido (-),(d)-3-dehidro-6-isopropilo-resérpico, descrito bajo III b), se disuelven en una mezcla de 50 cm³ de metanol y 50 cm³ de cloruro metilénico y la mezcla se mezcla, en porciones con un total de 3 g. de borohidruro sódico a temperaturas de ambiente. Terminada la reacción se mezcla con poco ácido acético glacial y a continuación se evapora la solución hasta secar. El residuo remanente se reparte entre solución de amoníaco diluida y cloruro

25.



metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente se obtiene la lactona del ácido (-),(d)-6-isopropiloesesérpico como residuo amorfo.

IV (-),(d)-6-isopropilo-reserpina

5. a) Transposición

3,0 g. de la lactona del ácido (-),(d)-6-isopropilo-isoesérpico amorfo, descrito bajo III c), se calienta al reflujo en 35 cm³ de una solución de xilol/ácido pivalínico (8:2) durante 15 horas. Después se evapora la solución en vacío hasta secar y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y solución de amoníaco diluida. Después de secar y evaporar el disolvente cristaliza la lactona del ácido (-),(d)-6-isopropilo-resérpico (Fórmula IX : $R_2 = OCH_3$, $R_1 = OH$, $R_3 = 1-C_3H_7$) en prismas finos del P.F. 234-236° $[\alpha]_D^{25} = 72,5^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).

b) (-),(d)-6-isopropilo-reserpina.

0,3 g. de la lactona del ácido (-),(d)-6-isopropilo-resérpico descrito bajo IV a) se calientan al reflujo bajo exclusión de agua durante 1½ horas en una solución de metilato sódico diluida (obtenida por disolución de 50 mg de sodio en 15 cm³ de metanol abs.). Después de enfriar se neutraliza bien la solución clara con ácido clorhídrico diluido y en vacío se evapora hasta secar. A continuación se reparte el residuo entre cloruro metilénico y solución de amoníaco diluida. Después de secar y evaporar el cloruro metilénico se disuelve el residuo en

252227



- 4 cm³ de piridina, se agregan 380 mg de cloruro trimetoxibenzóico y se deja reposar durante 2 horas a temperatura de ambiente. A continuación se mezcla la solución con poca agua, se deja reposar durante
5. $\frac{1}{2}$ hora a temperatura de ambiente, se enjuaga con cloruro metilénico en un embudo separador, se agita consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, amoniacó diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta secar. La (-),(d)-6-isopropilo-
10. reserpina cristaliza de metanol como sal ácida d-alcanfor-sulfónica en prismas incoloros del P.F. 285-288° $[\alpha]_D^{25} = -81^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).
- Ejemplo 5 Acetato del éster metílico del ácido (-),(d)-6-isopropilo-resérpico.
15. 0,3 g. de la lactona del ácido (-),(d)-6-isopropilo-resérpico (obtención seg. ejemplo 4, bajo IV a) se calientan al reflujo, bajo exclusión de agua, durante $1\frac{1}{2}$ horas en una solución de metilato sódico diluida (obtenida por disolución de 50 mg. de sodio en 15 cm³ de metanol abs.). Después de enfriar se neutraliza exactamente la solución clara con ácido clorhídrico diluido y en vacío se evapora hasta secar. A continuación se reparte el residuo entre cloruro metilénico y solución de
20. amoniacó diluida. Después de secar y evaporar el cloruro metilénico se disuelve el residuo en 3 cm³ de piridina y 3 cm³ de anhídrido acético y se deja reposar durante 15 horas a temperatura de ambiente, Después de retirar los componentes de fácil volati-
- 25.

252227



lización, en vacío, se cristaliza el acetato del éster metílico del ácido (-),(d)-6-isopropilo-resérpico del etanol en prismas del P.F. 256-258° $[\alpha]_D = -75,5^{\circ}$ (c = 0,2 en piridina).

5. Ejemplo 6 Pivalato del éster metílico del ácido (-),(d)-6-isopropilo-resérpico.

- 0,3 g. de lactona del ácido (-),(d)-6-isopropilo-resérpico [obtención según el ejemplo 4 bajo IV a)] se calientan al reflujo bajo exclusión de agua durante 1½ horas en una solución de metilato sódico diluida (obtenida por disolución de 50 mg. de sodio en 15 cm³ de metanol abs.) Después de enfriar se neutraliza exactamente la solución con ácido clorhídrico diluido y en vacío se evapora hasta secar. A continuación se reparte el residuo entre cloruro metilénico y solución de amoniaco diluida. Después de secar y evaporar el cloruro metilénico se disuelve el residuo en 4 cm³ de piridina, se agregan 0,5 cm³ de cloruro del ácido pivalínico y se deja reposar durante 15 horas a temperatura de ambiente. A continuación se mezcla la solución con poca agua, se deja reposar durante ½ hora a temperatura de ambiente, se enjuaga con cloruro metilénico en un embudo separador, se agita consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, amoniaco diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta secar.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

De éter/éter de petróleo cristaliza el pivalato del éster metílico del ácido (-),(d)-6-iso-

252227

22



propilo-resérpico en prismas finos del P.F. 229-230º,

$[\alpha]_D = -72,5^\circ$ (c = 0,2 en piridina).

Las triptaminas de la fórmula IV empleadas como productos de partida se preparan a través de una gramina sustituida (base Mannich).

5.

1. 6-metoxi- β -metilo-triptamina:

La condensación Mannich de 6-metoxi-indol con acetaldehido y isopropilamina conduce al 3-1'-isopropilo-amino-etilo)-6-metoxi-indol (P.F. 112 - 114º).

10.

Este se transforma mediante cianuro sódico en 3-(1'-ciano-etilo)-6-metoxi-indol (P.E. 170 - 175º/0,001 mm Hg) y este último compuesto se hidrata catalíticamente formando la 6-metoxi- β -metilo-triptamina (tartrato ácido con D-ácido tártrico: P.F. 184 - 186º).

15.

2. 6-etoxi- β -metilo-triptamina:

3-nitro-p-cresol se transforma en el éter etílico correspondiente (P.E. 92 - 95º/0,4 mm Hg) mediante sulfato dietílico. De éste se forma por condensación con éster dietílico del ácido oxálico el ácido p-etoxi-o-nitro-fenilo-pirogálico (P.F. 148 - 149º),

20.

que da el ácido 6-etoxi-indol-2-carbónico (P.F. 192 - 193º) en la reducción con ditionito sódico. En la destilación se efectúa la descarboxilación formando el 6-etoxi-indol (P.F. 59º). La condensación Mannich

25.

de 6-etoxi-indol con aldehido acético y amina isobutílica conduce al 3-(1'-isobutilamina-etilo)-6-etoxi-indol (P.F. 77 - 78º). Este se transforma con cianuro sódico en 3-(1'-ciano-etilo)-6-etoxi-indol (P.E. 180 - 190º/0,001 mm Hg) y el último compuesto se hidrata catalí-

252227



ticamente formando la 6-etoxi- β -metilo-triptamina (tartrato ácido con D-ácido tártrico: (P.F. 183 - 186^o).

3. 6-metoxi- β -isopropilo-triptamina:

5. La condensación Mannich de 6-metoxi-indol con aldehído isobutírico y amina isopropílica conduce al 3-(1'-isopropilamino-2'-metilo-propilo)-6-metoxi-indol (P.F. 78 - 80^o). Este se transforma mediante cianuro sódico en 3-(1'-ciano-2-metilo-propilo)-6-metoxi-indol (aceite amarillento; reacción según Keller: intensivamente verde azulado) y el último compuesto se hidrata catalíticamente formando la 6-metoxi- β -isopropilo-triptamina (P.F. 93 - 95^o).
- 10.

15. N O T A

- 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. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 64.230, de 23 de septiembre de 1.958; n^o 68.301 de 14 de enero de 1959; y
- 20.
25. n^o 76.168, de 24 de julio de 1.959,

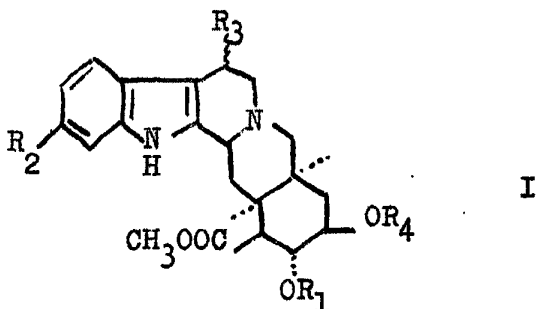


252227

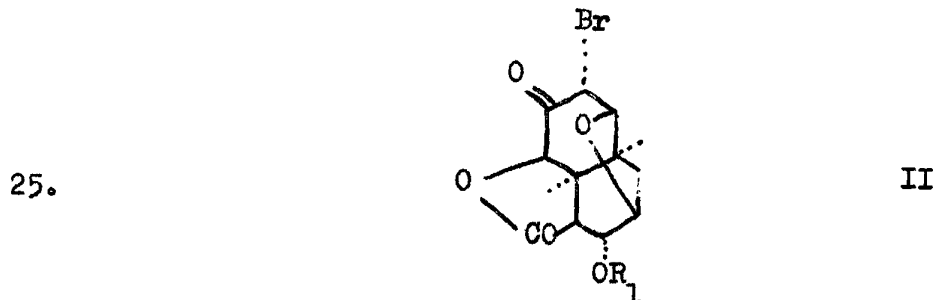
acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de

- 5. Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de compuestos parecidos a la reserpina, hasta ahora desconocidos"; caracterizándose por lo siguiente:

- 10. 12.- Procedimiento para la obtención de compuestos parecidos a la reserpina, hasta ahora desconocidos de la fórmula general I



- 15. donde R_1 y R_3 significan grupos alquílicos bajos, R_2 un grupo alcoxi bajo y R_4 un resto acetílico, pivalocílico, 3,4,5-trimetoxibenzoílico o carbetoxisiringoílico, caracterizado porque una
- 20. bromocetona de la fórmula II



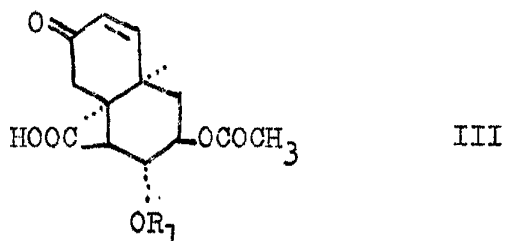
donde R_1 tiene el significado de arriba, se somete



252227

a los efectos del polvo de cinc en presencia de anhídrido acético, sobre el ácido cetónico insaturado, bicíclico, formado de la fórmula III

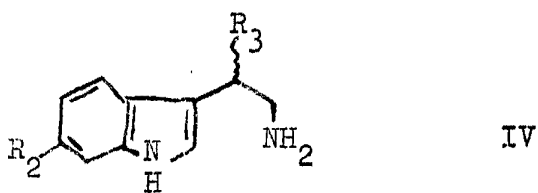
5.



en caso dado después de separar por métodos en sí ya conocidos, los antípodas ópticos unitarios, se deja reaccionar ácido peryódico o peryodato sódico en presencia de cantidades catalíticas de tetróxido de osmio, se esterifica el ácido aldehydicarbónico formado, el diéster se condensa con una triptamina sustituida de la fórmula general IV

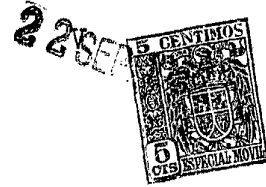
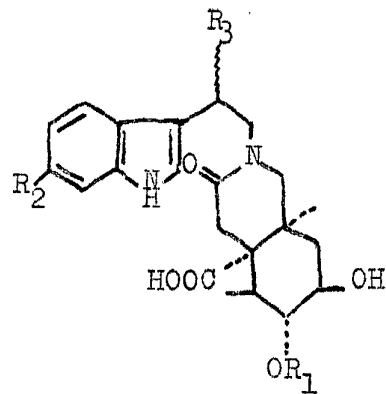
10.

15.



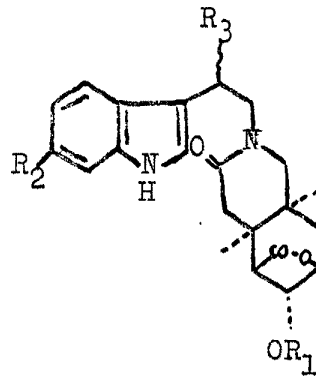
donde los sustituyentes R_2 y R_3 tienen el significado de arriba, la base de Schiff formada se reduce y saponifica, con lo que se forma un lactam tetracíclico de la fórmula V

252227



5. donde los sustituyentes R₁, R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado, el lactam V se lactoniza según métodos conocidos, la lactona-lactam de la fórmula VI

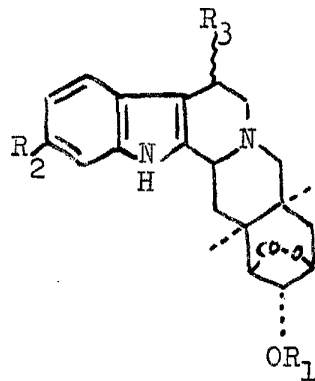
10.



VI

se cicliza según métodos conocidos, la 3-dehidro-lactona de la fórmula VII obtenida

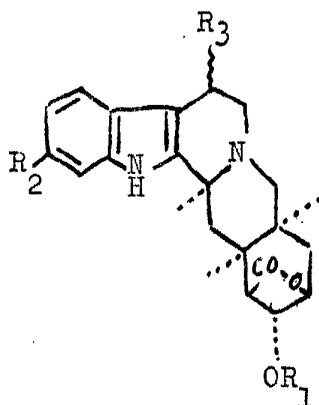
15.



VII



se reduce con lo que se obtiene una lactona del ácido isodeserpídico de la fórmula VIII

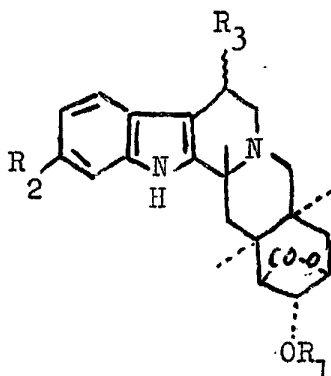


252227

VIII

5.

la lactona se transpone según métodos conocidos a la correspondiente lactona del ácido deserpídico de la fórmula IX



10.

IX

15.

la lactona IX se transforma por metanólisis en un éster metílico del ácido deserpídico y el hidroxieéster formado se transforma, por esterificación con un derivado reaccionable del ácido acético, pivalínico, 3,4,5-trimetoxi-benzóico o carboetoxisiringaico, en el compuesto deseado, parecido a la reserpina de la fórmula I.

2ª.- Procedimiento para la obtención de

22570



- 35 -

252227

compuestos parecidos a la reserpina, hasta ahora desconocidos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a maquina por una sola cara.

Madrid, 22 SET 1959

S A N D O Z, A.G.

J. GOMEZ ACIBO Y MODET
P.P.