



25 JUL 1960

PATENTE DE INVENCION
CIBA Case SU 240/1-3/B

259869

Memoria Descriptiva

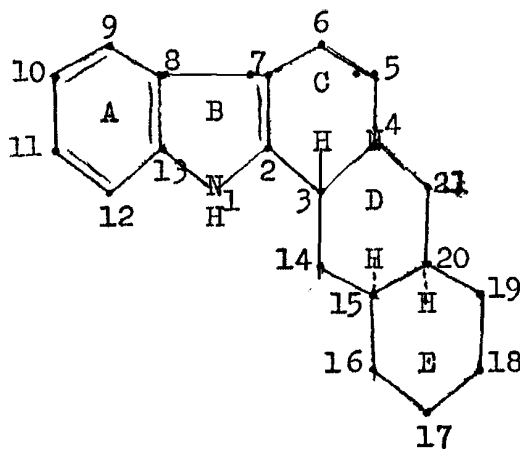
sobre:

"Procedimiento para la obtención de un nuevo éster".

Solicitante: CIBA Sociéte Anonyme, entidad suiza, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

El objeto de la invencion es la obtención del nuevo éster del ácido 17-alcosi bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico, eterizado en la posición 18 con alcoholes de carácter alifático, con el núcleo de la fórmula I

259869

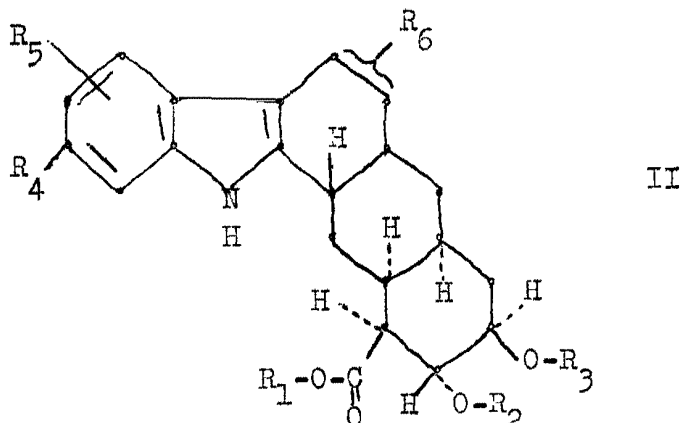


I

5 donde los sustituyenes en la posición 16, 17 y 18 tienen la misma configuración como la de ó l-resérpina, sus N-óxidos y sales de estos compuestos, en la inteligencia, que en los ésteres del ácido resérpico eterizados en la posición 18 el resto éterico ligado con el átomo 18-O y el resto alcohólico del grupo éster, juntos contienen más de 2 átomos de carbono.

10 Los nuevos éteres pueden contener ulteriores sustituyentes, por ejemplo restos de hidrocarburo alifático, grupos hidroxílicos eterizados o esterizados, grupos mercapto eterizados, grupos de nitro o amino, átomos de halógeno y/ó grupos de halógeno-alquilo bajo. Estos sustituyentes entran preferentemente en consideración para las posiciones 9 - 12 del anillo aromático A, para las posiciones 5 ó 6 de anillo heterocíclico C especialmente restos de hidrocarburo alifático.

15 La invención se refiere ante todo a la obtención de compuestos de la fórmula II



5
10
15
20
25

donde R_1 representa grupos de alquilo bajo sin sustituir
o sustituidos, R_2 está por alquilo bajo, R_3 significa
restos de hidrocarburo de carácter alifático, sin sus-
tituir, o sustituido, R_4 y R_5 , cada uno, un átomo de
hidrógeno, un resto de hidrocarburo alifático bajo, un
grupo de hidróxilo eterizado o esterizado, un grupo de
mercapto eterizado, un grupo de nitro o amino, un áto-
mo de halógeno o un resto de halógeno-alquilo bajo y
 $R_4 + R_5$ en posiciones adyacentes juntos pueden formar
también un sustituyente cíclico, y R_6 en una de las po-
siciones 5 ó 6 representa hidrógeno o un resto de al-
quilo bajo, sus N-óxidos y sales de estos compuestos,
en la inteligencia, que en los ésteres del ácido re-
sérpico eterizados en la posición 18, el resto etéri-
co ligado con el átomo 18-O y el resto alcohólico del
grupo éster, juntos contienen más de 2 átomos de car-
bono.

Como sustituyentes de los grupos de alqui-
lo bajo R_1 sean mencionados por ejemplo los grupos de
hidroxilo o los grupos de amino terciarios. Los restos
de hidrocarburo de carácter alifático, que están por
 R_3 , significan por ejemplo alquilo bajo, alquenilo bajo,

30

259869



cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo bajo
o arilo alquilo bajo o alquenilo, pudiendo estos restos
estar, por ejemplo, aún sustituidos por grupos de hidro-
xilo o mercapto eterizados, grupos de amino, restos de
5 acilo o átomos de halógeno, los restos arílicos además
aún por grupos de alquilo bajo, halógeno-alquilo o gru-
pos nitro.

Como ejemplos para el resto alcohólico del
grupo de éster en la posición 16 y del resto etérico
10 ligado al átomo de oxígeno en la posición 18, especial-
mente para los restos, R_1 y R_3 en la fórmula II, sean
mencionados los siguientes grupos: alquilo bajo con 1 -
7, preferentemente 1-4 átomos de carbono, tal como me-
tilo, etilo, n- ó i-propilo, butilo, pentilo, por ejem-
15 plo, neopentilo, n-hexilo o n-heptilo, hidroxialquilo
bajo eterizado, preferentemente alcoxi bajo-alquilo
bajo, donde el resto alcoxi bajo contiene 1-4 átomos
de carbono y por ejemplo, significa metoxi, etoxi, n-
ó i-propoxi o n-butoxi, amino terc.-alquilo bajo, don-
20 de el grupo de amino terc. significa preferentemente
di-alquilo bajo-amino con 2-8 átomos de carbono, tal
como dimetiloamino, metilo-etiloamino, dietiloamino,
di-n-propiloamino, metilo-etiloamino, dietiloamino,
di-n-propiloamino, di-i-propiloamino odi-n-butiloamino,
25 ó está por el alquilenamino con, preferentemente, 4-6
átomos de carbono de anillo, donde el resto de alqui-
leno puede también estar interrumpido por átomos he-
téricos, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, hexame-
tilenoimino, oxaalquilenamino, tal como morfolino,
30 azaalquilenamino tal como piperacino, ó 4-alquilo



25

bajo-piperacino, tal como 4-metilo-piperacino.

5 El resto de alquilo bajo que lleva los grupos de hidroxilo o amino sustituidos arriba indicados, contiene 2-7, preferentemente 2-3 átomos de carbono y separa estos grupos del átomo de éster de éter-oxígeno, por lo menos, por 2 átomos de carbono; éste significa por lo tanto por ejemplo, 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- ó 1,3-propileno, 1,3- ó 1,4-butileno.

10 Los grupos de hidroxilo o amino-alquilo bajo sustituidos significan por lo tanto, por ejemplo: 2-alcoxi bajo-etilo, tal como 2-metoxi- ó etoxi-etilo, 2- ó 3-alcoxi bajo-propilo, tal como 2-metoxi- ó -etoxi-propilo, 3-metoxi- ó -etoxi-propilo, 2-di-alquilo bajo-amino-etilo, tal como 2-dimetilo- ó dietiloamino, 15 2- ó 3-di-alquilo bajo-amino-propilo, tal como 2-dimetilo- ó -dietiloamino-propilo, 3-dimetilo- ó dietilo-amino-propilo, 2-alquileno bajo-imino-etilo, tal como 2-pirrolidino-etilo, 2-piperidino-etilo, 3-alquileno bajo-imino-propilo, tal como 3-pirrolidino-propilo, 20 3-piperidino-propilo, 2-(4-alquilo bajo-piperacino)-etilo, tal como 2-(4-metilo-piperacino)-etilo, 2-(4-etilo-piperacino)-etilo ó 3-(4-alquilo bajo-piperacino)-propilo, tal como 3-(4-metilo-piperacino)-propilo ó 3-(4-etilo-piperacino)-propilo.

25 Para el resto ligado al átomo de oxígeno en la posición 18, especialmente el resto R_3 en la fórmula II, se pueden mencionar por ejemplo aún los siguientes restos de hidrocarburos; sin sustituir o sustituidos, de carácter alifático; alquenilo bajo, 30 preferentemente con 3-5 átomos de carbono, tal como



allilo, 2-metallilo- butenilo-(2), 3-metilo-butenilo-
(2), pentenilo-(2), cicloalquilo con 3-8, preferente-
mente 5-6 átomos de carbono de anillo, tal como ciclo-
propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ó ci-
clooctilo, cicloalquenilo, preferentemente con 5-6 áto-
mos de carbono de anillo, tal como ciclopentenilo-(3)
ó ciclohexenilo-(2), cicloalquilo-alquilo bajo con 3-8,
preferentemente 5-6 átomos de carbono de anillo y 1-4
átomos de carbono de cadena, tal como ciclopentilo metilo,
1- ó 2-ciclopentilo-etilo, ciclohexilometilo, 2-ciclo-
hexilo-etilo, restos de hidrocarburo alifático, por
ejemplo, arilo-alquilo bajo, tal como bencilo, difeni-
lometilo, 1- ó 2-fenilo-etilo, ó arilo-alquenilo bajo,
tal como 3-fenilo-allilo, donde el resto de arilo pue-
de estar sustituido, por ejemplo también por alquilo
bajo, tal como metilo o etilo, alcoxi bajo, tal como
metoxi o etoxi, alqueniloxi bajo, tal como alliloxi,
halógeno, tal como cloro o bromo, alcoxi bajo-carboni-
loxi, tal como metoxi- ó etoxi-carboniloxi, halógeno-
alquilo bajo, tal como trifluorometilo, nitro o amino,
por ejemplo, di-alquilo bajo amino, tal como dimetilo
amino; además alquilo bajo sustituido por acilo, prefe-
rentemente alcanilo, tal como acetilo, propionilo,
carbo-alcoxi bajo, tal como carbometoxi o carboetoxi,
mercapto eterizado, por ejemplo alquilo bajo-mercapto,
tal como metilo- ó etilo, mercapto, ó halógeno, tal
como cloro o bromo, por ejemplo alcanoxi bajo-alquilo
bajo, tal como acetilo- ó propionilo-metilo, carbo-
alcoxi bajo-alquilo bajo, tal como carbometoxi-metilo
ó carboetoxi-metilo, alquilo bajo-mercapto-alquilo bajo,



25

tal como metilomercapto-metilo ó etilomercapto-etilo,
ó halógeno-alquilo bajo, tal como clorometilo.

5 El grupo alcoxi bajo en la posición 17, especialmente el resto R_2 en la fórmula II, contiene preferentemente 1-4 átomos de carbono y está por ejemplo por etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi, especialmente, sin embargo, por metoxi.

10 Como sustituyentes del anillo A, preferentemente para los restos R_4 y R_5 en la fórmula II, sean mencionados, como ejemplo, los siguientes grupos:

Restos de hidrocarburo alifático bajos, especialmente alquilo bajo, preferentemente aquel con 1-4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo o -butilo, hidróxilo eterizado, por ejemplo alcoxi bajo, preferentemente aquel con 1-4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi, cicloalquiloxi, tal como ciclopentiloxi o ciclohexiloxi, cicloalquilo-alcoxi bajo, tal como ciclopentilo-metoxi, 2-ciclopentilo-etoxi o ciclohexilo-metoxi, ariloxi, tal como fenoxi, arilo-alcoxi bajo, por ejemplo fenilo-alcoxi bajo, tal como benciloxi, difenilmetoxi o 2-fenil-etoxi, donde los restos arílicos pueden estar sustituidos como arriba indicado, hidroxilo esterizado, por ejemplo alcoxi bajo-carboniloxi, tal como metoxi- ó etoxi-carboniloxi, alcanciloxi bajo, tal como acetoxi o propioniloxi, halógeno tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, mercapto eterizado, por ejemplo alquilo bajo-mercapto, preferentemente aquel con 1-4 átomos de carbono, tal como metilo- ó etilomercapto, nitro, amino, preferentemente amino terc. por ejemplo, di-alquilo bajo-amino, tal co-

15

20

25

30

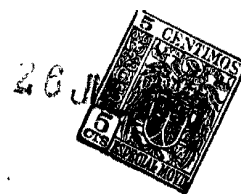


25

5 mo dimetiloamino, metilo-etiloamino o dietiloamino, ó alógeno-alquilo bajo, tal como trifluorometilo. Si 2 sustituyentes adyacentes, por ejemplo los restos R_4 y R_5 forman juntos un resto cíclico, entonces se pueden indicar aquí por ejemplo alquileno bajo-dioxi, tal como metilenodioxi.

10 Como sustituyentes en las posiciones de la molécula no indicadas expresamente, especialmente en aquellas del anillo C, sean mencionados por ejemplo restos de hidrocarburo alifático, especialmente alquilo bajo, preferentemente aquel con 1-4 átomos de carbono, ante todo metilo, pero también etilo, n- ó i-propilo. El resto R_6 en la fórmula II está preferentemente por hidrógeno. Pero éste también puede significar alquilo bajo, especialmente metilo.

15 Las sales de los nuevos compuestos, incluyendo aquellas de los N-óxidos, son preferentemente sales de adición de aplicación terapéutica, especialmente aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácidos sulfúrico o fosfóricos, ó de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, glicólico, láctico pirogálico, oxálico, malónico, succínico, maleínico, fumárico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, citracónico, hidroximaleínico o di-hidroximaleínico, ó ácido benzoico, fenilacético, 4-amino-benzoico, 4-hidroxi-benzoico, antranílico, cinamónico, amigdálico, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-fenoxibenzoico ó 2-acetoxi-benzoico, ó ácido metano-sulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico o p-tolueno-



250000

sulfónico. De estos se pueden formar las mono- ó poli-
sales.

5 Respecto al hecho, de que varios átomos de
 carbono asimétricos participan en la estructura de los
nuevos compuestos, pueden estos últimos obtenerse como
mezclas de racematos, racematos puros o como antípodas
ópticos.

10 Los nuevos compuestos muestran tanto un
 efecto sedante resp. propiedades tranquilizadoras, como
también efecto antihipertensivo. Se caracterizan espe-
cialmente porque, contrario a los alcaloides naturales
con su efecto farmacológico de iniciación lenta y a
menudo de duración indeseadamente larga, desarrollan
su efecto considerablemente antes y a través de un pe-
15 riodo de tiempo bien limitado, es decir, la medicación
se controla de esta manera más fácilmente. Las sales
de aplicación terapéutica de los nuevos compuestos,
preferentemente las sales de adición con ácidos mine-
rales, tal como ácido carbónico, son también relati-
20 vamente bien solubles en agua y por esta razón de ex-
traordinaria importancia para la obtención de solucio-
nes inyectables solubles en agua o preparados de apli-
cación oral, tal como elixires.

25 Los compuestos de la presente invención se
 pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la
medicina humana y veterinaria. Se pueden utilizar por
ejemplo como sedantes resp. tranquilizadores para el
tratamiento de la hiperactividad, estados de tensión
y excitación o como antihipertensivos para el trata-
30 miento de presión sanguínea elevada, por ejemplo, hiper-



259869

aquí preferentemente en la forma de aquel antipoda que corresponde al éster metílico del ácido reséptico de giro a izquierdas.

5

Ejemplos para compuestos especialmente eficaces se pueden tomar de la siguiente tabla, los sustituyentes mencionados se refieren a la fórmula II.

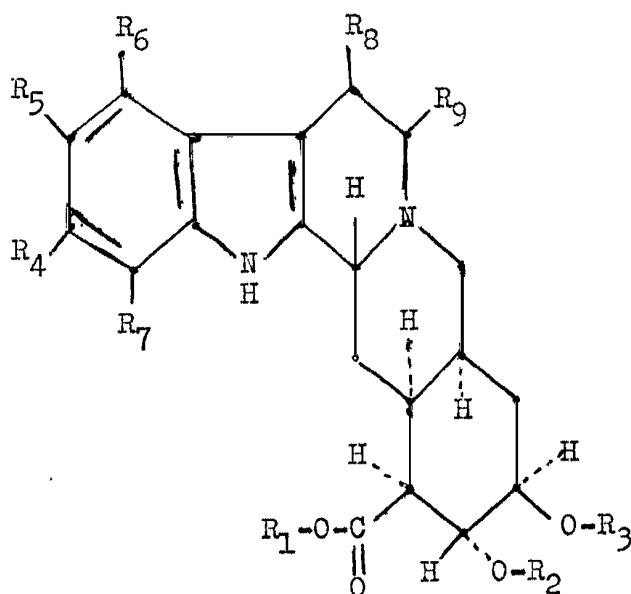
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃ O
CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃ O
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃ O
CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	CH ₃ O
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃ O
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃ O
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O
n-C ₃ H ₇	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O
i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O
i-C ₃ H ₇	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃ O
n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O
n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O
i-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O



259869

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O
n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H
CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H
CH ₃	CH ₃	sek.-C ₄ H ₉	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	C ₂ H ₅	H
i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H
i-C ₃ H ₇	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H
n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H
sek.-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H
n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	H

Otros materiales finales, que ilustran el objeto de la invención, son por ejemplo aquellos de la fórmula IV

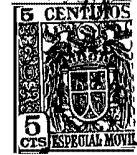


IV

donde R_1 hasta R_9 tienen los siguientes significados:

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8	R_9
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃ O	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	CH ₃ O	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	CH ₃ O	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O	H	H	H	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O	H	H	H	H
i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇ O	H	H	H	H	H

259869



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇ O	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃ O	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃ O	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ O	H	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃ O	H	H	H	CH ₃	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	CH ₃	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	H	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	O-CH ₂ -O		H	H	H	H

259868



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
			O-CH ₂ -O		H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ S	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃ S	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ S	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ S	H	H	H	H	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ S	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	Cl	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	Cl	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	Br	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O	Br	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O	Br	H	H	H	H
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃ O	H	H	H	H	H

25986



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	H	H	H
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H
CH ₃ OC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃ OC ₂ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
---	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃ CH ₃ OCHCH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃ OC ₃ H ₆	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃ OC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H
CH ₃ OC ₂ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H
(CH ₃) ₂ NC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
---	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O	H	H	H	H	H
(C ₂ H ₅) ₂ NC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
(CH ₃) ₂ NC ₃ H ₆	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
(CH ₃) ₂ NC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H
(CH ₃) ₂ NC ₂ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H
(CH ₃) ₂ NCCH ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H
i-C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
n-C ₃ H ₇ OC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
i-C ₃ H ₇ OC ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃ OC ₂ H ₄	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃ O	H	H	H	H	H



259269

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O	H	H	H	CH ₃	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	H	CH ₃	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	H	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	H	H	CH ₃ O	H	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃ O	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇ O	n-C ₃ H ₇ O	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇ O	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉ O	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	O-CH ₂ -O		H	H	H	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	H	H
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃ S	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ S	H	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	Cl	H	H	H	H
i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃ O	Br	H	H	H	H
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	Br	H	H	H	H
CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃ O	H	H	H	H	H
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃ O	H	H	H	H	H



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃ O	H	H	H	H	H
CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	H	H	H	H	H	H
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	H	H	H

Los nuevos compuestos se han de emplear como medicamentos por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos, que contengan estos compuestos junto con vehículos farmacéuticos orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral, o parental. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato, de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma glicoles polialquilénicos, vaselina, colesteroína u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para la variación de la presión osmótica y de tope. Pueden contener también otros materiales terapéuticamente valiosos, por ejemplo, medios hipotensivos. El contenido en nuevo éster se encuentra ventajosamente en 0,05 - 10 %.



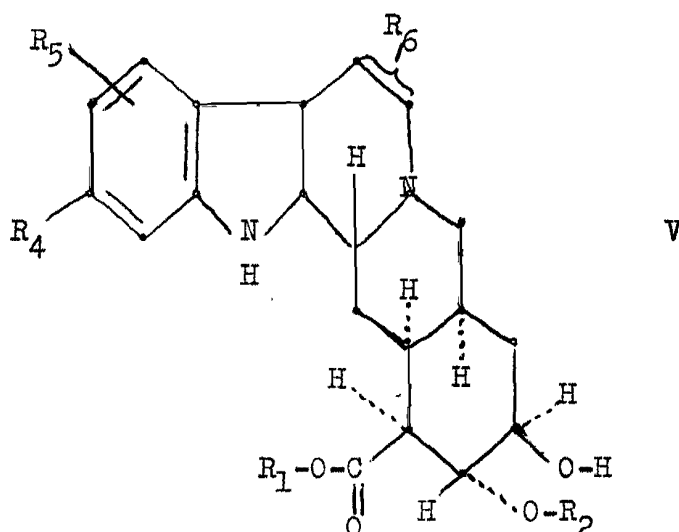
259869

Los nuevos compuestos se pueden emplear sin embargo también junto con los alimentos de animales resp. materiales vehiculos, usuales como forrajes, o en la medicina vaterinaria.

5

Los nuevos compuestos se obtienen sorprendentemente reaccionando el éster del ácido 17-alcoxi bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico con el núcleo de la fórmula I, donde los sustituyentes en la posición 16, 17 y 18 tienen la misma configuración como en la d-ó l-reserpina, especialmente los compuestos de la fórmula V

10



donde R_1 , R_2 y R_4 hasta R_6 tienen el significado indicado para la fórmula II, sus N-óxidos o sales de estos compuestos, con compuestos de diazo de carácter alifático, preferentemente aquellos de hidrocarburos de carácter alifático, sin sustituir o sustituidos, en presencia de ácidos inorgánicos Lewis fuertes y, si se desea o es necesario, las aminas terciarias obtenidas se transforman en los N- óxidos y/o, si se desea, las bases obtenidas se transforman en sus sales ó los N-óxidos, en caso dado,

15

20



259869

se transforman en las aminas terciarias y/o las sales en los compuestos libres.

5 Las sales de los materiales de partida libres o aquellas de los N-óxidos son sales de adición de ácido, preferentemente las formadas por los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico, ácido bromo-hidrogénico, ácidos sulfúrico o fosfórico. Las sales de adición de ácido se pueden formar también bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, 10 aquellas de los ácidos Lewis utilizados como catalizadores de la reacción de eterización.

15 Los compuestos diazo de hidrocarburos de carácter alifático, sin sustituir o sustituidos, empleados preferentemente, son por ejemplo los diazo-alcanos bajos o alquenos, preferentemente diazometano, hidroxí- ó amino terc.- diazo-alcanos bajos eterizados, preferentemente alcoxi bajo- ó di-alquilo-bajo-amino-diazo-alcanos bajos, diazocicloalcanos o -alquenos, cicloalquilo-diazo-alcanos bajos o arilo-diazo-alcanos bajos ó -alquenos, 20 pudiendo estos últimos, como arriba indicado, estar sustituidos en el núcleo aromático.

25 Como ácidos Lewis inorgánicos, fuertes sean mencionados por ejemplo el ácido perclórico, preferentemente en forma anhidra, o especialmente el ácido fluobórico, empleándose éste último como solución concentrada, acuosa, por ejemplo 12-16-n.

30 La reacción se efectúa en presencia de disolventes o diluyentes, especialmente de aquellos que sean inertes con respecto a los componentes de la reacción. Tales son, por ejemplo, los hidrocarburos alifáticos ba-



259869

5 jos, halogenizados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, cloruro etilénico, tri- ó tetracloroetano, éter, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, éster alquílico o nitrilos del ácido graso saturados bajos, tales como éster etílico del ácido acético o acetonitrilo, o mezclas de los mismos.

10 El componente diazo se emplea preferentemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter, tal como éter dietílico, ó un hidrocarburo halogenizado tal como cloruro metilénico, o mezclas de los mismos y se agrega preferentemente al producto de partida, que se encuentra en solución, en presencia del ácido Lewis, o de su solución se transporta por destilación a la mezcla de reacción; pero también se puede, a la inversa, agregar
15 la mezcla de disolvente, ácido Lewis y material de partida a la solución del componente diazo.

20 Teniendo en consideración el carácter básico del material de partida se emplea el ácido Lewis en exceso. Si se parte de las bases libres, entonces la proporción molecular Acido Lewis: Producto de partida será superior a 1; el catalizador puede emplearse en un exceso de aproximadamente 1 hasta 200 % un exceso de 10 - 50 % ha demostrado ser sin embargo, suficiente para la mayoría de los casos.

25 La reacción se puede efectuar a temperatura de ambiente, convenientemente se enfría, sin embargo, a 10 hasta -20°, preferentemente a 0 hasta -15° C. En caso necesario se efectúa la reacción bajo empleo de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno. Terminada la reacción,
30 entonces se destruye convenientemente el componen-

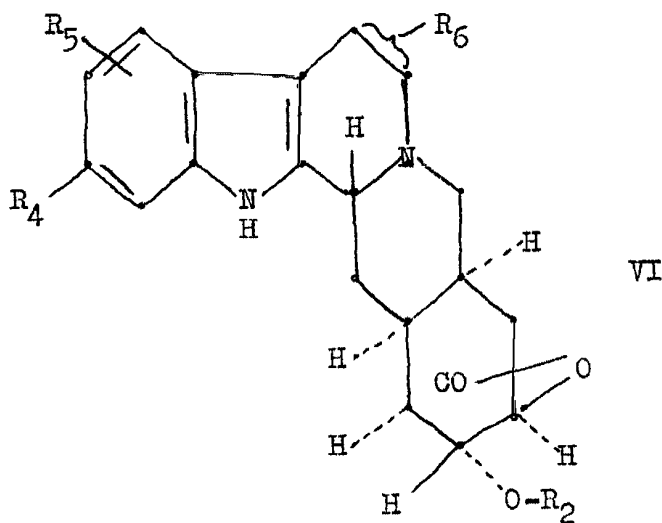


259700

te diazo en exceso, por ejemplo mediante adición de un ácido carbónico de fácil esterización, tal como ácido acético o benzoico.

5 Los ésteres del ácido 17-alcoxi- bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico, empleados como material de partida, son conocidos o se pueden obtener, si son nuevos, según métodos en si conocidos. Así se pueden esterizar, en forma conocida, los ácidos libres, por ejemplo, aquellos de la fórmula V, donde $R_1 = H$,
10 sus N-óxidos o las sales de estos compuestos, por ejemplo por la reacción de los correspondientes compuestos diazo, por ejemplo, diazo-alcanos bajos o hidroxi- ó amino terc.-diazo -alcanos bajos eterizados.

15 Además, los productos de partida se pueden obtener en forma conocida por alcoholisis de las 16,18-lactonas de los ácidos 17-alcoxi bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónicos, especialmente aquellos de la fórmula VI



20 donde R_2 y R_4 hasta R_6 tienen el significado indicado para la fórmula II, sus N-óxidos o sales de estos compues-



252000

tos, con alcoholes, preferentemente con alcanoles bajos, ó hidroxí-alcanoles bajos eterizados por amino terc. alcanoles bajos, en presencia de un catalizador correspondiente.

5 Los N-óxidos de los materiales de partida se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, por reacción de un perácido, tal como ácido peracético, perbenzoico, monoperoxftálico o p-tolueno-persulfónico, de agua oxigenada o ozón sobre la solución del producto de
10 partida en un disolvente inerte.

Las sales de los materiales de partida o aquellas de sus N-óxidos, preferentemente sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o
15 fósforico, se pueden obtener, según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por reacción del ácido sobre el producto inicial o su N-óxido que se encuentra en un disolvente adecuado.

Los nuevos compuestos y los productos iniciales y productos intermedios empleados se pueden presentar en forma de mezclas de racematos, racematos puros o antipodas ópticos. Los productos racémicos intermedios y finales se pueden separar por ejemplo, como sigue: Las bases racémicas libres, por ejemplo, disueltas en un alcohol bajo, tal como metanol, etanol, n-ó i-propanol, ó
25 un hidrocarburo halogenado, bajo, alifático, tal como cloruro metilénico o cloroformo, se reaccionan con un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades,
30 én los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar



259,299

5 los antípodas de las nuevas bases por reacción con medios alcalinos. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son las formas D y L del ácido tártrico, ácido di-o-tolúico, ácido málico, ácido amigdalico/^{ácido} 10-alcanfor-sulfónico o ácido de China.

Los compuestos racémicos de caracter ácido se pueden separar con ayuda de bases ópticamente activas, por ejemplo, brucina, estrimina, quínina, cinconina o cinconidina, en forma análoga al método arriba descrito.

10 Los compuestos, que no contienen ni grupos básicos ni ácidos, formadores de sal, pero en cambio grupos hidroxílicos, se pueden transformar en semi-ésteres de ácidos dicarbónicos, tal como el ácido tetrahydroftálico. Los compuestos racémicos de caracter ácido, así
15 obtenidos, se pueden separar como arriba indicado y a continuación hidrolizar a los antipodas ópticos deseados.

Las formas ópticamente activas de los compuestos arriba mencionados se pueden obtener también con ayuda de métodos bioquímicos.
20

Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus N-óxidos y/o sus sales. Así se pueden obtener de ellos por ejemplo sales básicas, neutras, ácidas o mixtas, en caso dado también hemi-
25 mono- sesqui- o poli hidratos. Las sales de los nuevos compuestos o sus N-óxidos se pueden transformar, en forma en si conocida, en las bases libres, por ejemplo, por reacción con un medio básico, por ejemplo, amoniaco acuoso. Las bases libres o sus N-óxidos, por otra parte, se
30

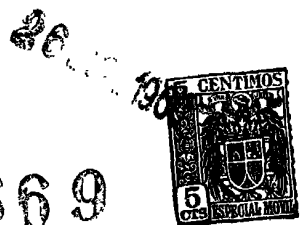


259869

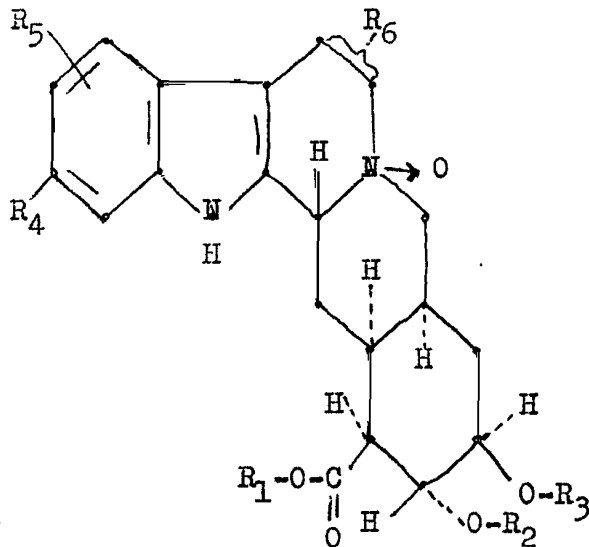
5 pueden transformar en sales de adición de ácido, por ejemplo, por reacción con uno de los ácidos inorgánicos y orgánicos, terapéuticamente aplicables, mencionados al principio, si se desea, en presencia de un diluyente, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol, etanol, n- ó i-propanol, un hidrocarburo alifático halogenado, tal como cloruro metilénico o cloroformo, o en una mezcla de estos, si se desea, también en presencia de agua.

10 Los N-óxidos de los nuevos compuestos se pueden obtener también según métodos ya conocidos, por ejemplo, por reacción de medio de N-oxidación sobre los nuevos éteres que se encuentran en solución, preferentemente en un líquido inerte. Como medios de N-oxidación se pueden mencionar, por ejemplo, el agua oxigenada, 15 ozón, ácido persulfúrico, ó especialmente los perácidos orgánicos, tal como ácido peracético, perbenzoico, monoperftálico o p-tolueno-persulfónico. Los líquidos inertes, empleados para la oxidación como disolventes o diluyentes, son por ejemplo, alcanos bajos, tal como clo- 20 roformo, cloruro metilénico o etilénico, o alcoholes bajos, tal como metanol o etanol. Para la N-oxidación se evita convenientemente tanto un exceso en medio de oxidación como también una temperatura elevada, con objeto de evitar así otras variaciones oxidativas.

25 Los N-óxidos obtenidos, preferentemente aquellos de la fórmula VII



259869



VII

donde R_1 hasta R_6 tienen el significado indicado para la fórmula II, o sus sales, se pueden reducir, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador que contenga un metal del 8º grupo del sistema periódico, tal como níquel Raney, óxido de platino o hidrógeno nascente, tal y como se forma en la reacción de un metal pesado por ejemplo hierro, cinc o estaño, sobre ácidos, por ejemplo ácido acético.

La invención se refiere también a aquellas formas de variación del procedimiento en las que se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en la que los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.

Así se puede, por ejemplo, en la posición 18, con alcoholes de caracter alifático obtener éster del ácido 17-alcoxi- bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico eterizado, donde el resto de éster y éter son



25000

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius. Los materiales de partida se emplean en los ejemplos en forma de antipodas de giro a izquierdas, con lo que se obtienen los éteres de giro a izquierdas. En igual forma se obtienen, partiendo de los antipodas de giro a derechas o las formas d,l, los correspondientes productos finales.

5

EJEMPLO 1

10

Acido fluobórico comercial, acuoso, aproximadamente al 50 % se concentra por evaporación parcial del agua, bajo presión reducida, a una solución aproximada de 14-n. determinándose la concentración de la solución por titración con sosa caústica standard. 1 cm³ de este ácido fluobórico concentrado se diluye entonces con 110 cm³ de éter abs. y 30 cm³ de cloruro metilénico a una solución de aprox. 0,1-n.

15

20

66 cm³ de la solución de ácido fluobórico etérico, así obtenida, se agrega agitando a una solución enfriada a -10 hasta -15° de 2,48 g de éster metílico del ácido resérpico en 400 cm³ de cloruro metilénico, separandose una pequeña cantidad de una precipitación, posiblemente una sal de adición de ácido. Agitando continuamente se agregan ahora en el plazo de 10 minutos 113 cm³ de una solución 0,212 molecular de diazoetano en cloruro metilénico y la temperatura se mantiene a -10°. Así se disuelve de nuevo la precipitación antes mencionada. Después de agregar 1 cm³ de solución del ácido fluobórico etérico se sigue agitando aún durante algunos minutos y finalmente se destruye el dia-

25

30



25

zoetano en exceso mediante adición de 2 cm³ de ácido acético glacial.

La solución de reacción obtenido se lava dos veces con solución de sosa acuosa al 5 % y una vez con solución acuosa saturada de sal común. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico libre de agua se evapora el disolvente bajo presión reducida, el residuo marrón se trata en 50-60 cm³ de benzol a temperatura de ambiente y se filtra. El éster metílico del ácido 18-O-etilo-resérpico, contenido en el filtrado, se puede limpiar de la siguiente manera:

a) el filtrado obtenido se cromatografía en aprox. 40 g de óxido de aluminio (Woelm, neutro, actividad I) y se eluye con benzol que contenga 0,2 % de metanol. Después de concentrar el eluado en vacío se obtiene un residuo aceitoso amarillo que, después de lavar con éter frío, se recristaliza de benzol-ciclohexano 1:3 y empleando carbón activo para descolorar. El éster metílico del ácido 18-O-etilo-resérpico, así obtenido, funde a 221-222,5° bajo descomposición.

b) 100 cm³ de filtrado benzólico, obtenido como arriba, conteniendo 7,5 g de producto de reacción se cromatografían en 240 g de óxido de aluminio (Woelm neutro, actividad II-III). La columna se eluye con 500 cm³ de benzol, seguida de 3 l de cloruro metilénico y 2 l de cloruro metilénico con un contenido de 0,5 % de metanol. La fracción cloruro metilénica y las primeras partes de la fracción metanolosa se reúnen, se concentran por evaporación y el residuo se cristaliza empleando carbón activo de benzol -ciclohexano 1:3. El



éster metílico del ácido 18-O-etilo-resérpico obtenido es idéntico al producto obtenido bajo a).

EJEMPLO 2

5 A una solución de 2,67 g de éster n-propílico del ácido resérpico y 66 cm³ de la solución de ácido fluobórico descrita en el ejemplo 1 se le agregan, a una temperatura por debajo de 10°, 69 cm³ de una solución 0,348 molecular de diazometano en cloruro metilénico y el éster n-propílico del ácido 18-O-metilo-resérpico obtenido se elabora según el método descrito en el ejemplo 1.

El producto de partida se puede obtener de la siguiente manera:

15 n-diazopropano gaseoso se destila de una solución etérica en una suspensión de 20 g de ácido resérpico y mezcla de iguales partes de cloroformo-etanol. El n-diazopropano en exceso se destruye por adición de ácido acético y la mezcla de reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo se vierte en una mezcla de 800 cm³ de agua y 20 cm³ de amoníaco acuoso, concentrado, precipitándose el éster n-propílico del ácido resérpico formado como precipitación blanca cristalina; después de lavar con agua y secar funde a ésta a 164 - 166°.

25 EJEMPLO 3

Si en el ejemplo 1 se sustituye el éster metílico del ácido resérpico por 2,56 g de éster etílico del ácido resérpico y sobre éste se deja reaccionar, en presencia de ácido fluobórico, una solución de diazometano en cloruro metilénico, entonces, análogo al método

30



25005

descrito en el ejemplo 1, se obtiene el éster etílico del ácido 18-0-metilo-resérpico.

EJEMPLO 4

5 Si una mezcla de 2,67 g de éster isopropílico del ácido resérpico y 66 cm³ del ácido fluobórico, etérico, indicado en el ejemplo 1, se mezclan a una temperatura por debajo de -10° con una solución de diazometano en cloruro metilénico, entonces se obtiene, según el método descrito en el ejemplo 1, el éster isopropílico del ácido 18-0-metilo-resérpico.

10 El producto de partida se puede obtener de la siguiente manera:

15 Una mezcla de 10 g de éster metílico del ácido resérpico, 500 cm³ de isopropanol y 20 gotas de hidróxido de bencilo-trimetilamonio se hierven en el refrigerador al reflujo durante 2 1/2 horas, se deja reposar aún algunas horas a temperatura de ambiente y los cristales en forma de agujas precipitados se filtran. El filtrado se concentra por evaporación, el residuo espumoso se recibe en una mezcla de 500 cm³ de agua y 5 cm³ de amoniaco acuoso concentrado, se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se filtra a través de tierra infusoria y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El éster isopropílico del ácido resérpico residual se cristaliza después de agregar éter dietílico. P.F. 214-216°.

25 En forma análoga se puede obtener el éster isobutílico del ácido resérpico del P.F. 145 - 148°, el éster isopentílico del ácido resérpico del P.F. 135-138° o el éster n-hexílico del ácido resérpico del P.F. 117-

30



250890

118° que, con diazometano, se pueden transformar, según el método descrito en el ejemplo 1, en los correspondientes ésteres del ácido 18-0-metilo-resérpico.

EJEMPLO 5

5 A una solución de 1,5 g de éster metílico del ácido 18-0-etilo-resérpico en 25 cm³ de acetona se gotea, a temperatura de ambiente, agitando, ácido clorhídrico concentrado hasta la transformación de rojo al congo. Los cristales que se separan al rasgar las pa-
10 redes del recipiente del hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-0-etilo-resérpico se filtran y se lavan ulteriormente con acetona fría.

EJEMPLO 6

15 A una solución de 1,15 g de éster metílico del ácido ~~deserpídínico~~ en cloruro metilénico se agregan 35 cm³ de la solución de ácido fluobórico descrita en el ejemplo 1, se enfría a -10° hasta -15° y se agregan 35 cm³ de una solución 0,348 molecular de diazometano en cloruro metilénico. En forma análoga al método des-
20 crito en el ejemplo 1 se obtiene así el éster metílico del ácido 18-0-metilo-deserpidínico.

EJEMPLO 7

Reaccionando 23 cm³ de una solución 0,348 molecular de diazometano en cloruro metilénico sobre 0,92
25 g de éster β -metoxietílico del ácido reserpico en presencia de 22 cm³ de solución de ácido fluobórico se obtiene, según el método descrito en el ejemplo 1, el éster β -metoxietílico del ácido 18-0-metilo-resérpico.

El material de partida se puede obtener como
30 sigue:

259869



5 A una mezcla enfriada en baño de hielo a 5-
10° de 226 g de amina β -metoxi-etílica acuosa, al 33%,
y 150 cm³ de éter dietílico se gotean, agitando, 54 g
de éster etílico del ácido cloro-fórmico, a continua-
ción 100 g de sosa caústica acuosa, al 40 %, fría y una
segunda porción de 54 g de éster etílico del ácido clo-
ro-fórmico y se sigue agitando durante 1 hora. Se se-
para la fase etérea, la fase acuosa se extrae aún con
100 cm³ de éter dietílico y las soluciones etéricas reu-
nidas se secan sobre carbonato potásico anhidro. Des-
pués de evaporar el disolvente bajo presión reducida se
destila, al vacío de chorro de agua, el éster etílico
del ácido N- β -metoxietilo-carbamínico obtenido; P. F.
17 - 20,105 - 106°.

15 A una mezcla de 33 g de éster etílico del áci-
do N- β -metoxietilo-carbamínico en 200 cm³ de éter die-
tílico, 25 g de hielo machacado y una solución de 81 g
de nitrito de sodio en 125 cm³ de agua se agregan cuida-
dosamente, durante 1 hora, 150 g de ácido nítrico acuo-
so, al 35 %, y la temperatura se mantiene por debajo de
20 15° C. A continuación se separa la fase etérea, se
lava con agua y solución de carbonato potásico acuoso
y se seca sobre carbonato potásico anhidro. Después de
concentrar por evaporación en vacío se obtiene el éter
25 etílico del ácido N- β -metoxietilo-N-nitroso-carbamí-
nico, que se puede seguir elaborando sin ulterior lim-
pieza.

30 A una mezcla hirviendo en el refrigerador al
reflujo de 5 g de hidróxido potásico, 15 g de metanol y
150 cm³ de éter dietílico se agregan durante una hora,

259869



gota a gota, una solución de 15,5 g del compuesto nitroso obtenido en 50 cm³ de éter dietílico. Después de otros 5 minutos se mezcla la mezcla de reacción con 100 cm³ de agua y se separa la solución etérica.

5 A la solución obtenida de β -metoxi-diazometano en éter dietílico se agrega en pequeñas porciones una suspensión de ácido resérpico en metanol hasta que no se puede apreciar ningún desarrollo de nitrógeno. Después de agregar algunas gotas de ácido acético se
10 concentra la mezcla de reacción por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disuelve en éster etílico del ácido acético, se vuelve a precipitar el éster del ácido resérpico obtenido con éter de petróleo, se le recibe en cloruro metilénico, la solución se
15 lava con amoníaco acuoso, se filtra a través de una columna corta de tierra de infusorios y se vuelve a concentrar. El éster β -metoxietílico del ácido resérpico, así limpiado, funde, después de recrystalizar de éster etílico del ácido acético, a 183- 185°.

20 EJEMPLO 8

 A una solución de 4,55 g de éster metílico del ácido resérpico en 730 cm³ de cloruro metilénico se le agregan 121 cm³ de la solución del ácido fluobórico descrito en el ejemplo 1, a continuación 150 cm³
25 de una solución 0,3 -molecular de n-diazobutano y la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene el éster metílico del ácido 18-0-n-butílo-resérpico, que, después de recrystalizar de una mezcla de benzol y ciclohexano, funde bajo descomposición a 219 - 221°.
30



EJEMPLO 9

259

Dejando reaccionar sobre una solución de 1,25 g de éster metílico del ácido 10-metoxi-deserpídínico, según el método descrito en el ejemplo 1, 35
5 cm³ de solución de ácido fluobórico y por debajo de -10° una solución de diazometano en cloruro metilénico, entonces se obtiene el éster metílico del ácido 10-metoxi-18-0-metilo-deserpídínico. Este se puede transformar, según el método indicado en el ejemplo 5,
10 en el correspondiente hidrocloreuro.

EJEMPLO 10

A una mezcla de 3,31 g de benzoato de N-óxido del éster metílico del ácido resérpico, disueltos en cloruro metilénico y 270 cm³ de la solución del
15 ácido fluobórico, descrita en el ejemplo 1, se agregan a -10°, en el plazo de 5 minutos, 150 cm³ de una solución 0,326 molecular de diazometano en cloruro metilénico. Se deja reposar durante 15 minutos, a continuación se lava con solución de sosa cáustica al 5 % y después
20 con solución saturada acuosa de sal común, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra por evaporación bajo presión reducida. Como residuo queda la sal del N-óxido del éster metílico del ácido 18-0-metilo-resérpico.

EJEMPLO 11

1,5 g de sal del N-óxido del éster metílico del ácido 18-0-etilo-resérpico, obtenida en forma análoga al ejemplo 10, se disuelve en 85 cm³ de ácido acético glacial, se agregan 8,5 g de polvo de cinc, la mezcla de reacción se calienta durante 15 al baño de vapor,
30



250000

5 se filtra y se enfría. El filtrado se vierte en 150
cm³ de agua fría, se extrae con cloruro metilénico y
a la fase acuosa se agrega solución de sosa al 20 %
hasta que la reacción sea alcalina. Ahora se vuelve
a extraer con cloruro metilénico, la fase orgánica se
evapora hasta secar, el residuo se recibe en benzol y
la solución benzólica se evapora. El éster metílico
del ácido 18-O-etilo-resérpico contenido en el resi-
duo es idéntico al producto final descrito en el ejem-
plo 1.

10

EJEMPLO 12

Una solución de 0,43 g de éster metílico del
ácido 18-O-metilo-resérpico en 40 cm³ de cloruro metilénico
se enfría en un baño de hielo a 0°, y agitando se
agregan en el plazo de 7 minutos 3 cm³ de una solución
0,339 moleculas de ácido perbenzoico en cloroformo. La
solución de color rosa enfriada se agita durante otros
15 minutos y a continuación se extrae dos veces con so-
lución de sosa acuosa al 5 % fría. La fase orgánica se
lava con solución de sal común saturada, se seca sobre
sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo pre-
sión reducida. El residuo se disuelve en cloruro me-
tilénico, se le cromatografía en óxido de aluminio (Woelm,
neutro, actividad II - III) y se eluye con cloruro me-
tilénico, que contiene 1 % de metanol. Después de eva-
porar el disolvente el residuo se frota en acetona y se
obtiene un producto ya cristalino. Este se disuelve en
cloruro metilénico, se agrega acetona y se evapora la
cantidad principal de cloruro metilénico, precipitando-
se entonces el N-óxido del éster metílico del ácido 18-

15

20

25

30

258880



-O-metilo-resérpico en cristales blancos; P. F. 238^o
(descomposición).

5 El éster metílico del ácido 18-O-metilo-re-
sérpico se obtiene del éster metílico del ácido resér-
pico según el ejemplo 1. Este funde a 235 -237^o;
 $[\alpha]_D^{25} = -111^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 13

10 Los nuevos ésteres del ácido 17-alcoxi- ba-
jo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico, eteriza-
dos en la posición 18, se pueden emplear para la prepa-
ración de preparados de aplicación farmacológica.
10.000 tabletas con un contenido de 0,00025 g de éster
metílico del ácido 18-O-etilo-resérpico como materia
activa se pueden preparar de la siguiente manera:

15

Componentes

éster metílico del ácido 18-O-etilo- resérpico	2,500 g
lactosa (secada según el procedi- miento de rociado)	942,500 g
20 Fécula de maíz	50,000 g
Estearato de magnesio	5,000 g

25

El éster metílico del ácido 18-O-etilo-re-
sérpico se mezcla con fécula de maíz, la mezcla se agi-
ta a través de una criba n^o 60, la lactosa y el estea-
rato de magnesio a través de una criba n^o 20. Después
se mezclan todos los componentes hasta la homogeneidad
y con el punzón de 0,25 pulg. se prensan las tabletas
de 0,1 g.



EJEMPLO 14

Tabletas con un contenido de 0,0005 g de éster etílico del ácido 18-0-metilo-resérpico como sustancia activa se pueden obtener según el siguiente método:

5

Componentes para 10 000 tabletas:

	Ester etílico del ácido 18-0-metilo-resérpico	5,000 g
	Lactosa	1420,000 g
10	Tragacáanth 550	15,000 g
	Glicol polietilénico 6000	30,000 g
	Talco	22,500 g
	Estearato de magnesio	7,500 g
	Alcohol al 50 %	q. s.

15

El éster etílico del ácido 18-0-metilo-resérpico se mezcla con tragacanth, se agita a través de una criba nº 60, asimismo la lactosa, el talco y el estearato de magnesio a través de una criba nº 20 mezclándose entonces los componentes hasta la homogeneidad. El glicol polietilénico se disuelve en 40 cm³ de alcohol y con ello se humedece la mezcla obtenida, si es necesario se agrega más alcohol. La masa húmeda se pasa por una criba nº 10 y se seca a 37°. El producto obtenido se granula, se agita a través de una criba nº 16 y de

20

25

ello se prensan tabletas de 0,15 g con el punzón cóncavo standard de dos piezas de 9/32 pulg.

25

30

En lugar del éster etílico del ácido 18-0-metilo-resérpico se puede emplear su N-óxido o las sales de ambos compuestos. Para la obtención de preparados de aplicación farmacéutica, tales como tabletas, solu-



259869

ciones o elixires es especialmente adecuado el hidroclo-
ruro del éster etílico del ácido 18-0-metilo-resérpico.

EJEMPLO 15

5 Los productos del procedimiento de la presen-
te invención son también adecuados como aditivo a los
forrajes de animales.

10 Una composición de forraje con hidrocloruro
del éster metílico del ácido 18-0-etilo-resérpico como
sustancia activa se puede obtener de la siguiente ma-
nera:

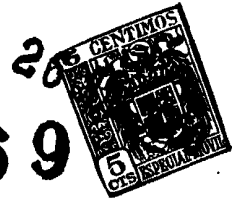
Componentes principales (mezcla previa)

	Hidrocloruro del éster metílico del áci- do 18-0-etilo-resérpico	22,00 g
	Trigo, standard medio, 30-80 mesh	10 978,00 g
15	Pesototal	11 000,00 g

Aditivos:

	Harina de maia	1082,875 g
	Grasa	80,000 g
	Harina de pescado, 60 % proteínas	100,000 g
20	Harina de soja, 50 % proteínas	500,000 g
	Harina de Kleber	100,000 g
	Harina de alfalfa secada	50,000 g
	Corn Distiller Solubles	40,000 g
	Carbonato cálcico	28,000 g
25	Sal yodificada	10,000 g
	Vitaminas A y D (1 000 000 A y 250 000 D/libra)	4,000 g
	Pantotenato cálcico	0,250 g
	Oxitolueno butílico	0,250 g
30	Cloruro colínico al 25%	2,500 g

259869



	Riboflavina conc. (24 g/libra)	0,125 g
	Vitamina B ₁₂ (0,02 g/libra)	1,000 g
	Metionina	0,500 g
	Sulfato de manganeso	0,500 g
5	Peso total	<u>2 000,000 g</u>

Los aditivos se mezclan de la siguiente manera:

Aproximadamente la mitad de la harina de maiz se introduce en la mezcladora, se agrega el resto mezclado con la grasa licuificada, calentada, y se mezcla hasta la distribución igualada de la grasa. A continuación se añade el sulfato de manganeso, carbonato cálcico y la sal yodificada, durante el mezclado además la harina de pescado, de soja, de alfalfa y de Kleber y los Corn Destillers Solubles. Después de mezclar intensamente se agregan las vitaminar A y D, el pantotenato de calcio, el cloruro colínico, la riboflavina, la vitamina B₁₂, la metionina y el oxitolueno butílico en esta secuencia y se sigue mezclando hasta la distribución igualada de todos los componentes. Logrado ésto se agregan los componentes principales mezclados en la cantidad que sea necesaria para logran una concentración de 0,02 g de hidrocioruro del éster metílico del ácido 18-0-etilo-resérpico por 1000 g de composición de forraje en mezcla igualada. En los forrajes para aves es ventajoso escoger de 0,005 hasta 0,1 g, convenientemente de 0,02 hasta 0,04 g, de hidrocioruro del éster metílico del ácido 18-0-etilo-resérpico por 1000 g de composición de forraje.

Los nuevos compuestos, por ejemplo el hidro-



5 cloruro del éster metílico del ácido 18-0-etilo-resér-
pico soluble en agua, se pueden adicionar también al
agua empleada para abrevar a las aves. Así se puede
emplear por ejemplo soluciones de hidrocioruro del és-
ter metílico del ácido 18-0-etilo-reséypico al 0,0004
hasta 0,01 %, preferentemente 0,0015 hasta 0,003 % co-
mo abrevadero.

10 Como aditivos sean en general mencionados
por ejemplo, cebada, harina de cebada, alforfón, maíz,
harina de maíz, srgum, avena, avena mondada, harina de
avena, copos de avena, centeno, trigo, salvado, hari-
na mezclada con salvado, leche, harina de huesos, harinas
de pescado, residuos de carne, harina de torta de acei-
te, harina de soja, alfalfa-lucerna, hierba o heno, re-
15 pollo rizado, coles, aceite de hígado de bacalao, o a-
limentos similares.



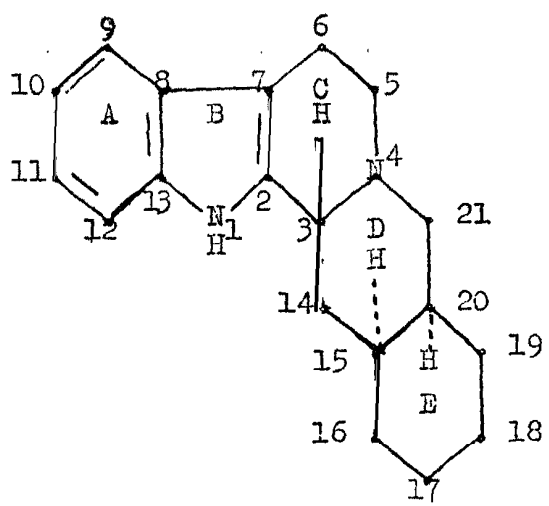
25.38

NOTA

5 Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la prác-
tica, debe hacerse constar que las disposiciones ante-
riormente indicadas son susceptibles de modificaciones
de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamen-
tal. También se hace constar que el invento, corres-
ponde a las solicitudes de patente presentadas en Nor-
teamérica, Nos. 830.187, y 837.357, con fechas 29 de ju-
10 lio y 1 de septiembre de 1959 respectivamente, acogién-
dose, por lo tanto a los beneficios que conceden los
Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que cons-
tituye la esencia del referido invento y por lo que se
solicita Patente de Invención por 20 años en España:

15 "Procedimiento para la obtención de un nuevo éster";
caracterizándose por lo siguiente:

20 1ª.- Procedimiento para la obtención de un
nuevo éster, del ácido 17-alcoxi bajo-18-hidroxi-3-epi-
alloyohimban-16-carbónico eterizados en la posición 18
con alcoholes de caracter alifático, con el núcleo de
la fórmula I

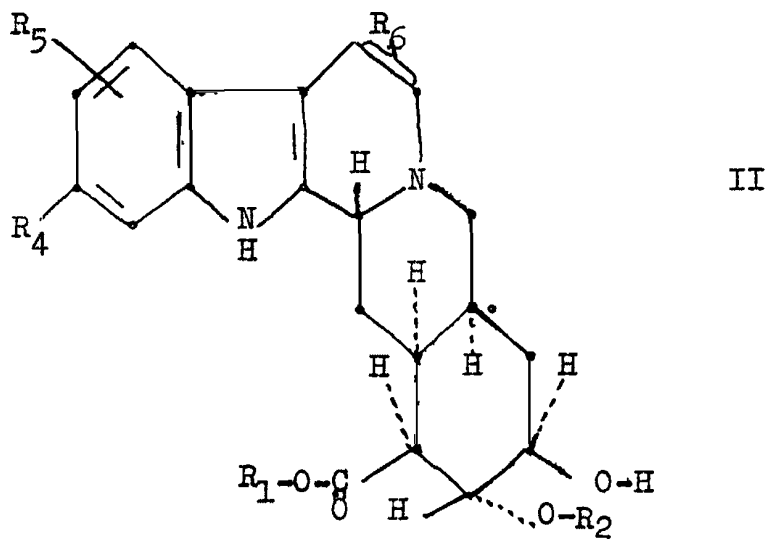




259869

donde los sustituyentes en la posición 16, 17 y 18 tienen la misma configuración como la d- ó l-reserpina, sus N-óxidos y sales de estos compuestos, en la inteligencia que, en estos ésteres del ácido reserpico, caracterizados en la posición 18, el resto etérico ligado con el átomo 18-O y el resto alcohólico del grupo éster juntos contienen más de 2 átomos de carbono, caracterizado, porque los correspondientes ésteres del ácido 17-alcoxi bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónicos, sus N-óxidos o sales de estos compuestos se reaccionan con compuestos diazo de carácter alifático en presencia de ácidos inorgánicos Lewis fuertes y, si se desea o es necesario, las aminas terciarias obtenidas se transforman en los N-óxidos y/o, si se desea, las bases/se transforman en sus sales o los N-óxidos obtenidos en caso dado en las aminas terciarias y/o sales en los compuestos libres.

2ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, según lo especificado en la reivindicación 1ª caracterizado porque como material de partida se emplea el éster del ácido 17-alcoxi- bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico de la fórmula II



259869



5 donde R_1 representa grupos de alquilo bajo sin sustituir o sustituidos, R_2 está por alquilo bajo, R_4 y R_5 , cada uno, un átomo de hidrógeno, un resto de hidrocarburo alifático bajo, un grupo de hidroxido eterizado o esterizado, un grupo mercapto eterizado, un grupo de nitro o amino, un átomo de halógeno o un resto de halógeno-alquilo bajo y $R_4 + R_5$ en posiciones adyacentes juntos pueden formar también un sustituyente cíclico, y R_6 en una de las posiciones 5 o 6 representa hidrógeno o un resto de alquilo bajo, sus N-óxidos o sales.
10 de estos compuestos.

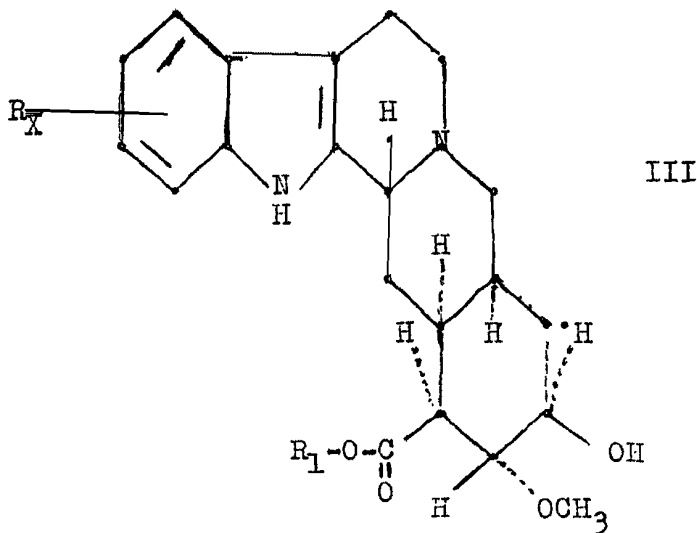
3^a.-- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, según lo especificado en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como materiales de
15 partida se emplean compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 2^a, sus N-óxidos o sales de estos compuestos, donde R_1 ésta por alquilo con 1-7 átomos de carbono, alcoxi-, dialquiloamino- o alquilenamino-alquilo bajo, conteniendo el resto alcoxi 1-4, el
20 resto dialquiloamino 2-8 átomos de carbono y el resto alquilenaminico 4-6 átomos de carbono de anillo, pudiendo este último estar también interrumpido por átomos de hetero, y el resto alquilo bajo contiene 2-7 átomos de carbono que separa estos grupos del átomo éster oxígeno por lo menos por 2 átomos de carbono, R_2 ,
25 R_4 , R_5 y R_6 , significan alquilo con 1-4 átomos de carbono, R_4 y R_5 además alcoxi con 1-4 átomos de carbono, cicloalcoxi, cicloalquilo-alcoxi bajo, alcoxi bajo-carboniloxi, alcanciloxi bajo, halógeno, alquilomercapto con
30 1-4 átomos de carbono, nitro- amino- di- alquiloamino

26 JUL



5 bajo, halógeno-alquilo bajo, ariloxi o arilo-alcoksi bajo, pudiendo los restos arílicos estar sustituidos por grupos hidroxílicos o mercapto eterizados, grupos amino, alquilo bajo, halógeno-alquilo o acilo o átomos de halógeno, $R_4 + R_5$ juntos estar también por dioxi de alquilenos bajo y $R_4, R_5,$ y R_6 significar también hidrógeno.

10 4ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean el éster del ácido deserpidínico de la fórmula III



15 donde R_1 está por alquilo y R_x por alcoxi, conteniendo los restos alquílicos 1 - 4 átomos de carbono, sus N-óxidos o sales de estos compuestos.

20 5ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque como segundo componente de reacción se emplean compuestos diazo de hidrocarburos sin sustituir o sustituidos de carácter ali

26.



25

fático.

5
10
15
20

6^a.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 5^a caracterizado porque como segundo componente de reacción se emplean compuestos diazo de alcanos o alquenos bajos, cicloalcanos o alquenos, cicloalquilo-alcanos bajos o arilo-alcanos bajos o alquenos, pudiendo estos restos estar aún sustituidos por grupos hidroxílicos o mercapto eterizados, grupos de amino, restos acílicos o átomos de halógeno, los restos arílicos además aún por grupos de alquilo bajo, halogeno alquilo o nitro.

15
20

7^a.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 6^a caracterizado porque como segundo componente de reacción se emplean compuesto diazo de alcanos con 1 - 7 átomos de carbono o de alcoxi-, dialquilo-amino- • alquilenamino-alcanos bajos, donde el resto alcoxi contiene 1-4, el resto dialquiloamínico 2-8 átomos de carbono, pudiendo el resto alquilénico estar también interrumpido por átomos hetéricos, y el resto alquilico bajo contiene 2-7 átomos de carbono y éste grupo separa el grupo diazo por lo menos por 2 átomos de carbono.

25

8^a.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 7^a caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de ácido fluobórico.

30

9^a.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster según lo especificado en las reivindicacio-

259869



nes 1ª - 8ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas por debajo de 10º.

5 10ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 9ª, caracterizado porque se parte de un producto intermedio, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus N-óxidos o de las sales de estos compuestos.

15 11ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster según lo especificado en las reivindicaciones 10ª caracterizado porque para la obtención de ésteres del ácido 17-alcoxi- bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico, eterizado en la posición 18, donde el resto estérico y etérico es igual, se reaccionan los ácidos 17-alcoxi- bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónicos con compuestos diazo de carácter alifático, en presencia de ácidos inorgánicos Lewis fuertes.

20 12ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, según lo especificado en las reivindicaciones 10ª y 11ª caracterizado porque los ácidos 17-alcoxi bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónicos se reaccionan primero con un compuesto diazo de carácter alifático y el éster del ácido 17-alcoxi bajo-18-hidroxi-3-epi-alloyohimban-16-carbónico formado se transforma en el compuesto eterizado en posición 18, sin aislamiento, por reacción con la cantidad restante de compuesto diazo, en presencia de un ácido inorgánico Lewis

25 30



259869

fuerte.

5 13ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 12ª, donde los materiales de partida se emplea en la forma de aquel antipoda que corresponde al éster metílico del ácido resérpico de giro a izquierdas.

10 14ª.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 de JUL 1900

CIBA, Sociéte Anonyme.

J. GOMEZ ACEBO Y MOSES