

269515

PATENTE DE INVENCION

Ref. CIBA Case SU 268/1-3/B.



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento para la obtención de éteres  
nuevos ".

=====

*Solicitante:*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,  
residente en Basilea, Suiza.

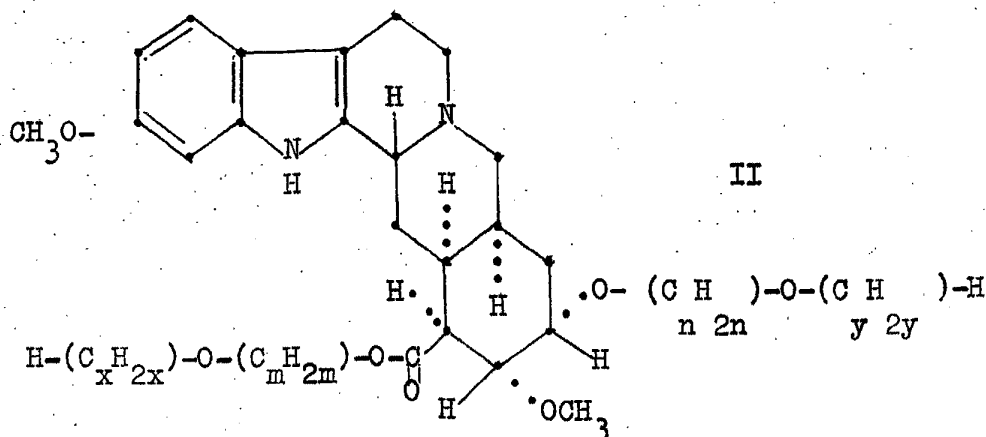
=====



2/2/5



263515



5. y de sus sales, donde m, n, x e y tienen el significado indicado para la fórmula I.

10. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran preferentemente efecto anti-hipertensivo ligado con solo ligeras, y no dignas de tener en consideración, propiedades sedantes resp. tranquilizadoras. Contrario a los alcaloides diéster del rauwolfia natural, con su efecto farmacológico de lenta iniciación y frecuentemente indeseable larga, duración, desarrollan su efecto considerablemente antes y durante un período de tiempo bién definido. Por es-
15. ra razón se pueden emplear también en los casos de emergencia y la medicación se puede controlar además con más facilidad. Además, las sales de aplicación terapéutica de los nuevos compuestos, especialmente las sales de adición de ácido, se disuelven relativamente bién en agua,
20. y, por lo tanto, son de importancia extraordinaria, para la preparación de soluciones acuosas inyectables o preparados de aplicación oral, tal como elixires.

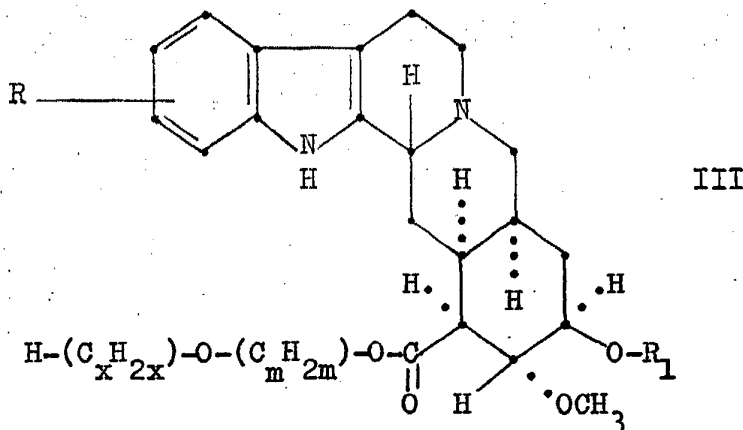
25. Especialmente valioso es el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico y sus sales de adición de ácido.



269515

Los nuevos compuestos se pueden utilizar por lo tanto como medicamentos, preferentemente como anti-hipertensivos para el tratamiento de presión sanguínea elevada, por ejemplo en hipertensión renal o toxemia.

5. Los nuevos compuestos se obtienen sorprendentemente si los compuestos de la fórmula III



10. o sus sales, donde x, m y R tienen el significado indicado para la fórmula I y  $R_1$  está por el resto acílico de un ácido sulfónico orgánico, se someten a la alcoholisis con alcoholes de la fórmula  $H-(C_y H_{2y})-O-(C_n H_{2n})-OH$ , donde n e y tienen asimismo el significado indicado en
15. la fórmula I y, si se desea las bases obtenidas se transformen en sales o las sales obtenidas en las bases.

20. Lo sorprendente en estereacción es el hecho que al intercambiar el resto  $18\beta$ -sulfoniloxi por el resto alcohólico se presente simultáneamente la epimerización al compuesto  $18\alpha$ -hidroxi eterizado.

En los materiales de partida el resto orgánico del grupo sulfoniloxi está, por ejemplo, por un resto hidrocarburo, por ejemplo, un resto alquí-



269515

- lico bajo, preferentemente, sin embargo, por un resto fenílico sin sustituir o sustituido. Este último puede presentar uno o varios sustituyentes iguales o distintos, preferentemente restos electronegativos, tal como por ejemplo los siguientes: nitro, halógeno, tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, carboxi libre o funcionalmente modificado, por ejemplo carbalcoxi, tal como carbometoxi o carboetoxi, carbamilo o ciano, pero también alquilo bajo, especialmente metilo.
- 5.
- 10.

- La alcoholisis se puede efectuar en ausencia, preferentemente sin embargo, en presencia de un catalizador. Como catalizadores son adecuados, por ejemplos las bases de fuerza media, tal como las amidas terciarias, especialmente las aminas alifáticas terciarias, por ejemplo las aminas tri-alquílicas bajas, tal como amina trietílica o amina trimetílica, las diaminas tetra-alquilo bajo-alquilénicas bajas, tal como la N,N,N',N'-tetrametilo-pentileno-(1,5) diamina, o las bases cíclicas, tal como la 1-metilo-piperolidina, 1-etilo-piperidina-4-metilo-morfolino-1,4-dimetil-piperacina, piridina o collidina.
- 15.
- 20.

- El alcohol empleado para la alcoholisis puede servir simultaneamente como disolvente o diluyente o adicionalmente se emplean otros disolventes inertes, por ejemplo, p-dioxano, para lograr una solución total de los componentes de la reacción. La alcoholisis se efectúa, para su aceleración, preferentemente a temperatura más elevada, en caso necesario en recipiente cerrado bajo presión y/o bajo
- 25.
- 30.



203515

un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

- Los compuestos de la fórmula III empleados como materiales de partida se obtienen según métodos en si ya conocidos. Por ejemplo se procede reaccionando los correspondientes compuestos
5.  $18/\beta$ -hidroxi con un halogenuro del ácido sulfónico orgánico, especialmente un halogenuro benzolsulfónico sin sustituir o sustituido, tal como el cloruro 3-ó 4-nitro-benzolsulfónico o el cloruro 4-bromobenzol-sulfónico en presencia de una base, especialmente una base de nitrógeno terciaria orgánica, tal como piridina o collidina. En esta esterificación puede la base mencionada servir simultáneamente como diluyente o disolvente o, si es necesario,
  10. se adicionan otros disolventes inertes. La reacción se efectúa generalmente enfriando o a temperatura de ambiente, preferentemente bajo exclusión de humedad.
  15. Materiales de partida nuevos especialmente adecuados son aquellos de la fórmula III, donde  $R_1$  significa un resto halogeno- o nitrobenzolsulfónico especialmente un resto mono, bromo- ó -nitrobenzolsulfónico y sus sales. Los mencionados materiales de partida están incluidos en el objeto de la presente invención, muestran propiedades sedantes resp. tranquilizadoras. Con respecto al hecho de que varios átomos de carbono asimétricos participan en la síntesis del nuevo compuesto, estos últimos pueden presentarse como mezclas de racematos, racematos puros o como antípodas ópticos.
  - 20.
  - 25.
  30. Las mezclas de racematos de los productos



203515

iniciales o finales se pueden separar debido a las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los racematos puros, por ejemplo mediante cristalización fraccionada.

5. Los productos iniciales o finales racémicos se pueden descomponer asimismo según métodos conocidos, por ejemplo como sigue, en los antípodos ópticos: las bases racémicas, disueltas en un disolvente inerte adecuado, se reaccionan en un ácido ópticamente
10. activo y las sales obtenidas se separan, por ejemplo, debido a su distinta solubilidad, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodos de las nuevas bases mediante reacción con medios alcalinos. Ácidos ópticamente activos especialmente usados son las formas D L del ácido tártrico, ácido di-  
15. o-toluitártrico., ácido málico, ácido emigdálico, ácido alcanfor-sulfónico o ácido químico. Las formas ópticamente activas de los compuestos mencionados se pueden obtener también con ayuda de métodos bioquímicos.
20. Preferentemente se presentan los materiales de partida en aquellas configuraciones que corresponden a la reserpina que se obtiene de las plantas de la clase rauwolfia, es decir corresponden a la serie de giro a izquierdas.
25. La invención se refiere también a aquellas formas de variación del procedimiento en las cuales se parte del compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o
30. el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o



269515

en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se presentan en forma de sus sales.

- Según la forma de trabajo se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus sales. Así se pueden obtener por ejemplo sales básicas, neutras, ácidas o mixtas, en caso dado también hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de las mismas. Las sales de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma ya conocida en las bases, por ejemplo, por reacción con un medio básico, por ejemplo, amoniaco acuoso, óxido de plata húmedo o un intercambiador de iones. Las bases puras, a su vez, se pueden transformar en sales de adición de ácido, de ácidos orgánicos o inorgánicos, de aplicación terapéutica, si se desea en presencia de un disolvente o diluyente adecuado. Ácidos de la clase mencionada son por ejemplo, los ácidos, minerales tal como el ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácidos sulfúrico y fosfóricos, ácido nítrico o perclórico, o los ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, mélico, tártrico, cítrico, ascorbínico, maleínico, hidroximaléinico, dihidroximaléinico, o pirogálico, el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenoetanosulfónico, tolueno-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



269515

sulfónico, naftalinsulfónico o sulfánilico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

- Los nuevos compuestos mencionados al principio se pueden presentar como medicamentos por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materiales vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, que sea adecuado para la aplicación enteral, por ejemplo, oral, o parental. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales 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, colestestina y otros vehículos medicinales conocidos.
5. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones.
10. En caso dado estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.
15. Los preparados farmacéuticos para la aplicación enteral, por ejemplo, oral, tales como tabletas, cápsulas o píldoras contienen preferentemente 0,0001 - 0,02 g. del nuevo compuesto por dosis individual. Un contenido en materia activa de 0,005 - 0,01 por dosis individual ha demostrado ser especialmente ventajoso por
- 20.
- 25.
- 30.



259515

ejemplo para tabletas.

La solución de aplicación parental contienen preferentemente 0,0001 - 0,02 g./cm<sup>3</sup> del nuevo compuesto. Soluciones inyectables especialmente adecuadas son aquellas con un contenido en materia activa de 0,001 - 0,01 g./cm<sup>3</sup>.

5.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

10.

EJEMPLO 1.

Una mezcla de 3,0 g. de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-O-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 0,45 g. de amina trietilica y 200 cm<sup>3</sup> de 2-metoxi-etanol se calientan en un recipiente cerrado durante 11 días en el baño María hirviendo. Se evapora entonces el 2-metoxi-etanol en exceso bajo presión reducida, el residuo se disuelve en cloruro metilénico y la solución se lava dos veces con solución de carbonato sódico acuoso al 5 % y una vez con solución de sal común saturada. La solución cloruro metilénico secada sobre sulfato sódico anhidro se evapora entonces bajo presión reducida y el residuo se frota con éter dietílico; se efectúa así la cristalización.

15.

El material cristalino se filtra, se disuelve en cloruro metilénico, la solución se filtra a través de carbón activo y el residuo se cristaliza de éter dietílico. Se obtiene así el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-metoxietilo)-resérpico del P.F. 144 - 147° y  $[\alpha]_D^{24} = -22^\circ$  (cloroformo).

20.

25.

30.

El material <sup>D</sup> de partida se puede obtener



259515

como sigue:

- A una mezcla enfriada en el baño de hielo a 5-10° de 226 g. de solución 2-metoxi-etilamínica acuosa al 33 % y 150 cm<sup>3</sup> de éter dietílico se gotean
5. agitando 54 g. de éster etílico del ácido clorofórmico, a continuación 100 g. de sosa caústica al 40% fría y nuevamente 54 g. de éster etílico del ácido clorofórmico y se sigue agitando durante 1 hora. La fase eterica se separa. la fase acuosa se extrae con
10. 100 cm<sup>3</sup> de éter dietílico, se reúnen ambas soluciones etéricas y se seca sobre carbonato potásico anhidro. A continuación se evapora el éter bajo presión reducida y se destila el éster etílico del ácido N-(2-metoxi-etilo)-carbamínico residual;
15. P.E. 17 - 20 105 - 106°.
- A una solución de 33 g. del éster del ácido carbamínico obtenido, en 200 cm<sup>3</sup> de éter dietílico, se agregan 25 g. de hielo desmenuzado y una solución de 81 g. de nitrito sódico en 125 cm<sup>3</sup> de
20. agua, se enfría a una temperatura inferior a 15°, y cuidadosamente se agregan, en el plazo de una hora, 150 g. de ácido nítrico al 35 %. Se separa la capa etérica, se lava con agua y solución acuosa de carbonato potásico y se seca sobre carbonato potásico y se evapora bajo presión reducida. El éster etílico del ácido N-(2-metoxi-etilo)-N-nitroso-carbamínico restante se puede utilizar sin ulterior limpieza.
- 25.
- A una solución hirviendo ligeramente en
30. el refrigerador al reflujo de 5 g. de hidróxido po-



259515

- tásico en 15 g. de metanol y 150 cm<sup>3</sup> de éter dietílico se gotea en el plazo de una hora una solución de 15,5 g. del compuesto nitrosico arriba obtenido en 50 cm<sup>3</sup> de éter dietílico. Después de otros 5 minutos en el refrigerador al reflujo se agregan 100 cm<sup>3</sup> de agua y se separa la solución etérica que contiene el 2-metoxi-diazoetano amarillo. Esta se agrega en pequeñas porciones a una suspensión de ácido resérpico en metanol hasta que no se observe ningún desarrollo de gas más. Algunas gotas de ácido acético eliminan en caso dado el compuesto diazoico en exceso, evaporandose entonces la mezcla de reacción bajo presión reducida. El aceite residual se disuelve en éster etílico del ácido acético, se agrega éter de petróleo, se filtra la precipitación obtenida, se disuelve el cloruro metilénico, la solución se lava con amoniaco acuoso y se filtra a través de una columna corta de tierra de infusorios. El filtrado se evapora y el éster 2-metoxi-etílico del ácido resérpico obtenido se cristaliza de éster etílico del ácido acético. P.F. 183 - 185°.
- 3 g. de éster obtenido y 4,2 g. de cloruro 4-bromobenzolsulfonílico se agregan a 35 cm<sup>3</sup> de piridina seca, la mezcla se enfría durante 15 minutos en agua de hielo y seguidamente se deja reposar en la oscuridad a temperatura de ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vierte entonces en agua de hielo, el material orgánico se extrae con cloruro metilénico, el extracto se lava dos veces con solución de carbonato sódico acuoso al 5 % y una vez con agua y
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



269515

- con solución de sal común saturada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra por evaporación a un pequeño volumen. Al residuo se le agrega tolueno se decanta del líquido superior, el residuo se disuelve en cloruro metilénico y la solución se filtra a través de carbón activo. El filtrado se evapora y el residuo se cristaliza de belzol, de esta manera se obtiene el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-O-(4-bromo-benzolsulfonil)-reserpico deseado del p.F. 185 - 187°  $\left[ \alpha \right]_D^{26} = -76^\circ$  (cloroformo).

EJEMPLO 2.

- A una solución de 1,4 g. de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-metoxi-etilo)-reserpico en 21 cm<sup>3</sup> de acetona se agregan una mezcla de 0,3 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y 3,5 cm<sup>3</sup> de acetona. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida, el residuo se disuelve en éster etílico del ácido acético y la solución se concentra lentamente por evaporación hasta la formación de gel. Mediante adición de mucho éter de petróleo se separa un granulado que se filtra rápidamente y se seca durante 3 horas a 110° bajo presión reducida. Se obtiene así el hemihidrato del hidrocloreuro del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-metoxi-etilo)-reserpico del P.F. 153 - 163° (descomposición).

En forma análoga se pueden obtener los siguientes compuestos:

- a) Ester 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-etoxi-etilo)-reserpico del P.F. 123 - 127° y  $\left[ \alpha \right]_D^{24} = -18^\circ$  (cloroformo).

269515



Su hemihidrato del hidrocioruro funde a 132 - 137°.

5. b) Ester 2-etoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico del P.F. 145 - 147° y  $[\alpha]_D^{24} = -23^\circ$  (cloroformo).

Su sesquihidrato del hidrocioruro funde a 135 - 140°.

EJEMPLO 3.

10. Una mezcla de 5,0 g. de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-0-(3-nitro-benzolsulfonilo)-resérpico, 1,2 g. de amina trietífica y 125 cm<sup>3</sup> de 2-metoxi-etanol se calientan en un recipiente cerrado durante 24 horas en el baño María hirviendo. La mezcla de reacción obtenida se evapora bajo presión reducida,
15. el residuo se recibe en cloruro metilénico y se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene así el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico del P.F. 143 - 145°; es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

20. El producto de partida se obtiene de la siguiente manera:

25. La mezcla enfriada a 0° de 9,6 g. de éster 2-metoxi-etílico del ácido resérpico, 6,0 g. de cloruro 3-nitro-benzosulfonílico y 15 cm<sup>3</sup> de piridina se deja reposar durante 3 horas a temperatura de ambiente y seguidamente se vierte en una mezcla de 600 cm<sup>3</sup> de agua, 4,5 cm<sup>3</sup> de amina trietífica y 10 cm<sup>3</sup> de amoníaco acuoso. La precipitación granulada se filtra, se lava y se disuelve en cloruro metilénico. La
30. solución se filtra a través de tierra de infusorios,



263515

el filtrado se evapora y el residuo se cristaliza de cloruro metilénico éter dietílico. Se obtiene así el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-O-(3-nitro-benzol-sulfonil)-resérpico deseado del P.F. 152 - 156°.

5. EJEMPLO 4.

A una solución de 1,9 g. de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-etoxi-etilo)-resérpico y 0,5 g. de ácido maleínico en aproximadamente 40 cm<sup>3</sup> de acetona se agregan unos 50 cm<sup>3</sup> de éter dietílico.

10. Al rasar en la pared del recipiente cristaliza el monohidrato del maleinato del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-metoxi-etilo)-resérpico del P.F. 95 - 98°.

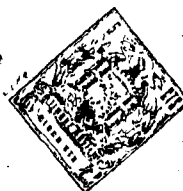
EJEMPLO 5.

15. La mezcla de 4,0 g. de éster 2-etoxi-etílico del ácido 18-O-(3-nitro-benzol-sulfonilo)-resérpico, 1,5 cm<sup>3</sup> de amina trietilica y 100 cm<sup>3</sup> de 2-etoxi-etanol se calienta durante dos días en un recipiente cerrado a 100° y la mezcla de reacción se elabora como indicado en el ejemplo 1. Se obtiene así el éster 2-etoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-etoxi-etil)-resérpico del P.F. 125 - 126° (de éter dietílico-éter de petróleo) y  $[\alpha]_D^{24} = -17^\circ$  (cloroformo).

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

25. Una mezcla de 20,0 g. de éster metílico del ácido resérpico, 3,6 cm<sup>3</sup> de hidrozido benzil-trimetilamónico y 280 cm<sup>3</sup> de 2-etoxi-etanol se calienta durante 1 1/2 horas en el baño María hirviendo. El etanol en exceso se evapora, el residuo se recibe en

30.



269515

5. cloruro metilénico, la solución se lava, cada vez, dos veces con amoniaco acuoso al 3 % y solución de sal común saturada y se concentra por evaporación a un pequeño volumen. La precipitación así obtenida se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se cristaliza de éster etílico del ácido acético; es el éster 2-etoxi-etílico del ácido resérpico del P.F. 199 - 202°.

10. La mezcla de 10,8 g. de éster obtenido, 6,32 g. de cloruro 3-nitro-benzolsulfónilico y 14,4 cm<sup>3</sup> de piridina se dejan reposar durante la noche a 5° y a continuación se vacía en agua que contiene algo de amina trietífica y amoniaco. La precipitación obtenida se filtra, se disuelve en cloruro metilénico, la solución se filtra a través de tierra de infusorios y el filtrado se evapora. El éster 2-etoxi-etílico del ácido 18-O-(3-nitro-benzolsulfonil)-resérpico residual funde, después de cristalizar de cloruro metilénico-éster dietílico, a 160 - 170°.

20. EJEMPLO 6.

25. Una mezcla de 3,2 g. de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-O-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico y 200 cm<sup>3</sup> de 2-metoxi-etanol se calienta en un recipiente cerrado emjuagado con nitrógeno, agitando, durante 45 horas en el baño María hirviendo. Seguidamente se evapora el 2-metoxi-etanol en exceso bajo presión reducida, el residuo se disuelve en cloruro metilénico, la solución se lava primeramente con solución de carbonato sódico al 5 % y después con solución de sal común saturada, se seca y se evapora.

30.



2695.5

5. El residuo cristaliza al frotar con éter dietílico. Después de enfriar la suspensión etérea se filtra, el material cristalino y así se obtiene el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico en bruto, marrón claro. Este día, después de cristalizar varias veces de éter dietílico empleando carbón activo, el material puro incoloro del P.F. 144 - 147°; es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

10. EJEMPLO 7.

15. La mezcla de 2,2 g. de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-0-metanosulfonil-resérpico, 0,5 g. de amina trietífica y 150 cm<sup>3</sup> de 2-metoxi-etanol se calienta en un recipiente cerrado bajo nitrógeno durante 20 días en el baño María hirviendo. La mezcla de reacción se evapora entonces bajo presión reducida, el residuo se recibe en cloruro metilénico, la solución se lava dos veces con solución de carbonato sódico al 5 % y una vez con solución de sal común saturada, se filtra a través de tierra de infusorios y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en éter dietílico caliente, la solución se filtra, el filtrado se aclara con carbón activo, se diluye después de filtrar con éter de petróleo y se enfría. Se separa el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico del P.F. 144 - 146°; es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

EJEMPLO 8.

30. Los nuevos compuestos de la fórmula I ó



269515

II se pueden emplear para la obtención de preparados de aplicación farmacológica. 20.000 tabletas con un contenido de 0,0005 g. de hidrocioruro del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico por tableta se pueden obtener de la manera siguiente:

5.

Componentes:

10.	Hidrocioruro del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico	10,0 g.
	Lactosa (secada según el procedimiento de rociado)	2675,0 g.
	Fécula de maiz	300,0 g.
	Estearato de magnesio	15,0 g.

15.

El mencionado material activado se frota con la fécula de maiz, la mezcla se agita a través de un tamiz nº 60 previamente espolvoreado con lactosa, la restante lactosa y el estearato de magnesio a través de un tamiz nº 20.

20.

Seguidamente se mezclan todos los componentes durante 20 minutos y se prensan tabletas de 0,15 g. con un punzón cóncavo de 9/32 pulg.

EJEMPLO 9.

25.

Tabletas con un contenido de 0,001 g. de maleinato del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico como substancia activa se pueden obtener según el siguiente método:

Componentes para 11.000 tabletas:



269515

5. Maleinato del éster 2-metoxi-etílico  
del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)  
-resérpico 11,00 g.  
Lactosa 1548,25 g.  
Fécula de maiz 82,50 g.  
Estearato de magnesio 8,25 g.

10. La substancia activa mencionada se frota con la fécula de maiz y el estearato de magnesio con la lactosa. A continuación se agita todo a través de un tamiz nº 30, se mezcla durante 30 minutos y la mezcla se prensa a tabletas de 0,15 g. con el punzón cóncavo de 9/32 pulg.

EJEMPLO 10.

15. Tabletatas con un contenido de 0,0005 g. de maleinato del éster 2-metoxi-etílico de ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico como material activo se obtienen de la siguiente manera:

Componentes para 3,000 tabletas:

20. Maleinato del éster 2-metoxi-etílico  
del ácido 18-epi-0-(2-metoxietilo)-  
resérpico 1,50 g.  
Lactosa 423,75 g.  
Fécula de maiz 22,50 g.  
Estearato de magnesio 2,25 g.

25. El material activo de arriba se frota junto con la fécula, la lactosa y el estearato de magnesio se mezclan y todos los componenetes se agitan juntos a través de un tamiz nº 30. Las partes tamizadas se mezclan durante 30 minutos y la mezcla se prensa a  
30. tabletas de 0,15 g. con el punzón cóncavo de 9/32 pulg.



200515

EJEMPLO 11.

120 cm<sup>3</sup> de una solución inyertable con un contenido de 0,005 g/cm<sup>3</sup> de hidrocioruro del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico se obtienen como sigue:

5. Hidrocioruro del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico 0,600 g.
- Acetato sódico anhidro 0,720 g.
10. Acido acético glacial 0,510 g.
- Tetraacetato hierro III-etilenodiamf-nico 0,012 g.
- Tiourea 0,120 g.
- Agua para inyección ad 120,000 cm<sup>3</sup>

15. Los componentes , con excepción del material activo, se disuelven en 110 cm<sup>3</sup> de agua, a continuación se deja perlar nitrógeno a través de la solución y se agrega la materia activa de arriba. Después de haber completado el volumen de la solución con agua
20. a 120 cm<sup>3</sup> se filtra, se llenan ampollas de cristal con 5 cm<sup>3</sup> del filtrado y seguidamente se esterilizan las ampollas cerradas durante 30 minutos a 110°.

EJEMPLO 12.

25. Una solución de inyección con un contenido de 0,005 g/ cm<sup>3</sup> de maleinato del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico como material activo se prepara de la siguiente manera:



Componentes para 3.000 cm<sup>3</sup>

	Maleinato del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-(2-metoxi-etilo) -resápico	15,0 g.
5.	Cloruro sódico	24,0 g.
	Tiourea	3,0 g.
	Agua para inyección ad	3000,0 cm <sup>3</sup>

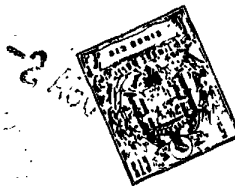
10. A través de 3500 cm<sup>3</sup> de agua hirviendo se deja perlar nitrógeno durante 15 minutos y a continuación se agregan los componentes sólidos a 2800 cm<sup>3</sup> del agua caliente así tratada. Después de enfriar se completa el volumen de la solución con agua a 3.000 cm<sup>3</sup>, la solución se filtra a través de un filtro de cristal y cada vez se llenan 2,2 cm<sup>3</sup> del filtrado en ampollas de cristal enjuagadas con nitrógeno. Después de cerrarlas se esterilizan estas durante 30 minutos a 115,5°.

N O T A

20. 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 patente presentadas en norteamérica con fecha 2 de agosto de 1960, nº 46911; 5 de diciembre de 1960 nº 73490 y 16 de mayo de 1961 nº 110320; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del

25.

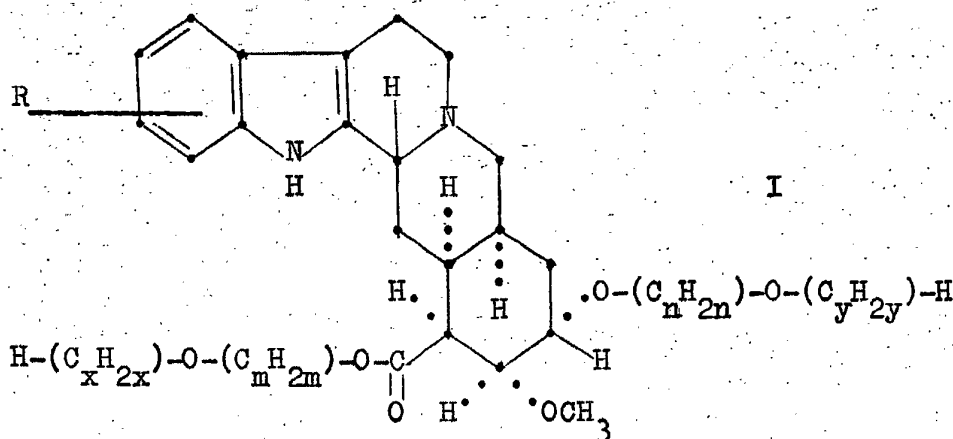
30.



26 11 5

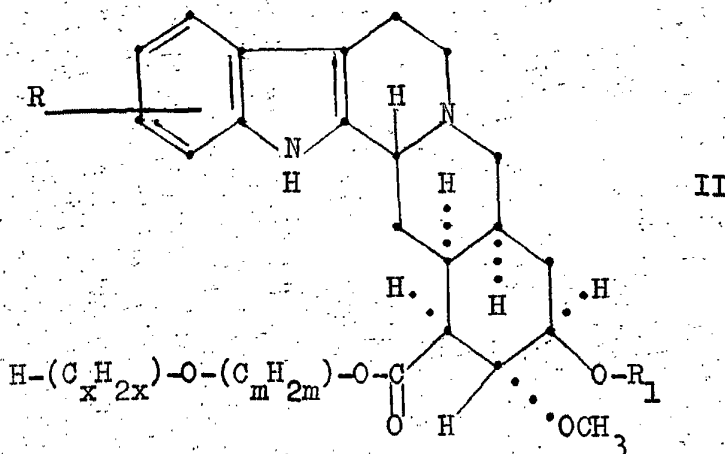
referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ETERES NUEVOS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos éteres, de la fórmula I



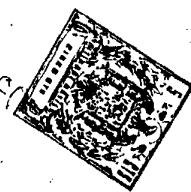
10. y de sus sales, donde m y n están por las cifras 2 ó 3, x e y por aquellas de 1 - 4 y R significa alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, con la condición que los átomos de oxígeno adyacentes a los restos  $-(C_mH_{2m})-$  y  $-(C_nH_{2n})-$  se separen por lo menos por 2 átomos de carbono, caracterizado, porque los compuestos de la
15. fórmula II

269515

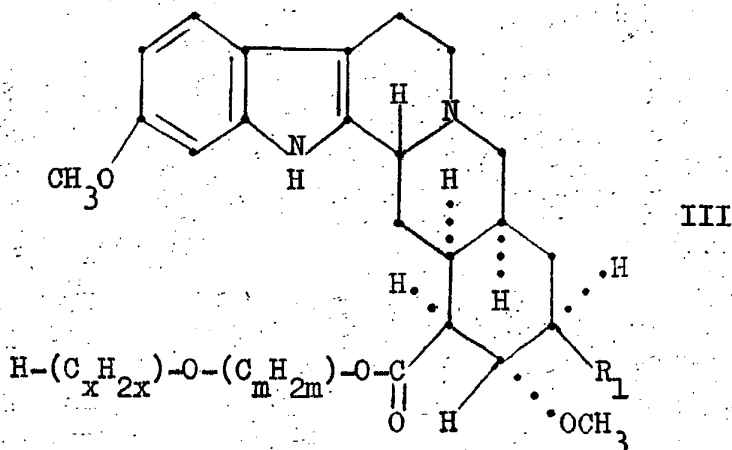


5. o sus sales, se someten a la alcoholisis con alcoholes de la fórmula  $H-(C_2H_5)_x-O-(C_2H_5)_m-OH$ , donde m, n, x, y y R tienen el significado de arriba y  $R_1$  está por el resto acílico de un ácido sulfónico orgánico y, si se desea, las bases obtenidas se transforman en sales o las sales obtenidas en las bases.

10. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como material de partida se emplean los compuestos de la fórmula III



269515



5. o sus sales, donde  $m$ ,  $x$  y  $R_1$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª.
- 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se emplean aquellos compuestos de la fórmula II ó III ó sus sales como material de partida, donde el grupo sulfónilico contenido en el resto  $R_1$  está ligado con un resto hidrocarburo.
10. 4ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª - 3ª, caracterizado porque como material de partida se emplean compuestos de la fórmula II ó III o sus sales, donde  $R_1$  está por un resto de alcano bajo o benzolsulfónico.
15. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque como material de partida se emplean compuestos de la fórmula II ó III o sus sales, donde  $R_1$  está por un resto nitro- ó halogeno-benzolsulfónico.
- 20.



269515

5. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado, porque la alcoholólisis se efectúa en presencia de un catalizador.
- 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 6ª, caracterizado, porque como catalizador se emplea una base de fuerza media.
10. 8ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 6ª y 7ª, caracterizado porque como catalizador se emplea una amina tri-alquilica baja.
15. 9ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque los materiales de partida se presentan en aquella configuración que corresponde a la de la reserpina obtenida de las plantas de la clase rauwolfia.
20. 10ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o los materiales de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplean en forma de sus sales.
25. 11ª.- Procedimiento para la obtención de éteres nuevos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 30.

Madrid,

1931