

PATENTE DE INVENCION
=====

CIBA Case SU 268/1-3/C.
=====

269516



Memoria Descriptiva

sobre:

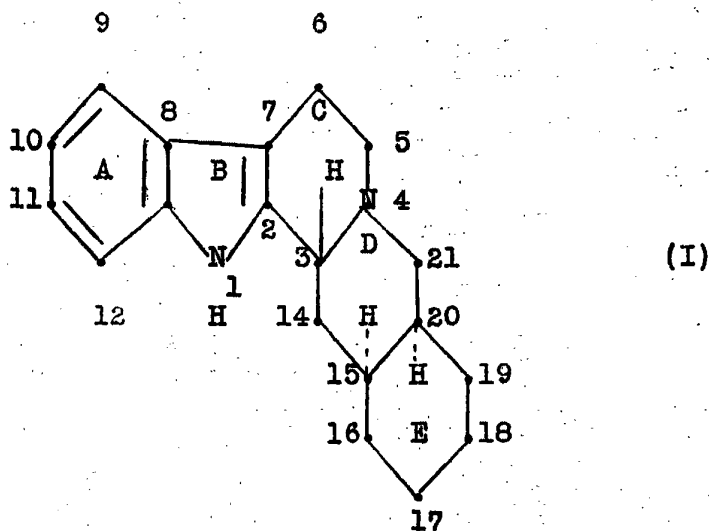
" Procedimiento para la obtención de éteres nuevos "

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad Suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

El objeto de la invención es la obtención del éster del ácido 17 α -R-18 α -hidroxi-3-epi-alloychimban-16 β -carbónico esterizado en la posición 18 con alcoholes de caracter alifático, con el núcleo de la fórmula I

269516



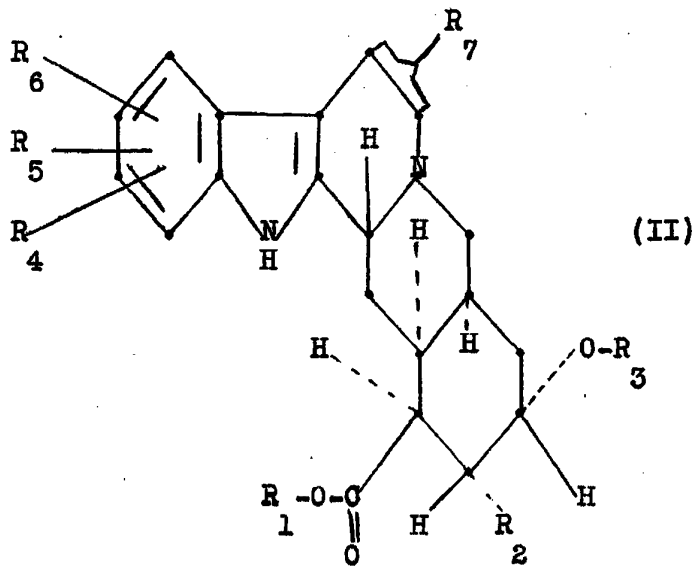
5. donde R está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, sus N-óxidos y sales de estos compuestos, con la condición de que, en los ésteres metílicos del ácido 18-epi-O-alkilo-resérpico, o sus sales, el resto alquílico ligado con el átomo 18-O contenga más de 3 átomos de carbono.

10; Los nuevos éteres pueden contener
15. ulteriores sustituyentes, por ejemplo restos hidrocarburo alifático sin sustituir o sustituidos, grupos hidroxílicos eterizados o esterizados, grupos mercapto eterizados, grupos nitro o amino. Estos sustituyentes entran especialmente en consideración para las posiciones 9 - 12 del anillo aromático A, para las posiciones 5 ó 6 del anillo heterocíclico C especialmente restos de hidro-



carburo alifatico.

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



5. donde R_1 y R_3 significan restos hidrocarburo sin sustituir o sustituidos, de carácter alifático, R_2 está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, R_4 hasta R_6 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático, un grupo hidroxílico eterizado o esterizado, un grupo mercapto eterizado, un grupo nitro, amino y/o un grupo halogeno-alkilo bajo, pudiendo dos de los restos R_4 hasta R_6 , en posiciones adyacentes, significar
- 10.

759516



- juntos también un alquileo bajo-dioxi, y R₇ en una de las posiciones 5 ó 6 hidrógeno o un resto de alquilo bajo, sus N-óxidos y las sales de estos compuestos, con la condición, de que, en los ésteres metílico del ácido 18-0-alquilo-18-epi-resérpico o en sus sales, el resto alquílico ligado con el átomo 18-0 contenga más de 3 átomos de carbono.
- 5.

- Como ejemplos para el resto alcohólico del grupo estérico en la posición 16, especialmente para el resto R₁ de la fórmula II sean mencionados los siguientes grupos: alquilo con 1-10, preferentemente con 1-4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo, butilo ó pentilo, butilo sec., n-hexilo ó n-heptilo, fenil-alquilo con 1-4 átomos de carbono de cadena, tal como bencilo, 1- ó 2-fenilo-etilo, pudiendo los restos fenílicos estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por alquilo bajo, tal como metilo ó etilo, alcoxi bajo, tal como metoxi o etoxi, alqueni-loxi bajo, tal como alililoxi, halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo, alcoxi bajo-carboniloxi, tal como metoxi- ó etoxi-carboniloxi, halógeno-alquilo bajo, tal como trifluorometilo, nitro o amino, por ejemplo di-alquilo bajo-amino, tal como dimetilamino. Además, el resto alcohólico de arriba del grupo estérico significa también hidroxil-alquilo bajo esterizado, preferentemente alcoxi-alquilo bajo, donde el resto alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono, y significa por
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

262516



- ejemplo, metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó n-butoxi, amino terciario, alquilo bajo, donde el grupo amínico terciario preferentemente el amino dialquílico con 2-8 átomos de carbono, tal como amino dimetílico, metilo-etiloamino, amino dietílico, di-n-
5. ó i-propílico ó amino alquilenico preferentemente con 4-8 átomos de carbono de anillo, donde el resto alquilénico puede estar interrumpido también por átomos hetero, tal como oxígeno, azufre o nitrógeno.
10. Grupos aminicos cíclicos de la clase últimamente mencionada son por ejemplo, pirrolidino, piperidino, hexametilenoamino, oxaalquilenamino, tal como morfolino, tialquilenamino, tal como tiamorfolino, azaalquilenamino, preferentemente 4-
15. alquilo bajo-piperacino, tal como 4-metilo- ó 4-etilo-piperacino.

El resto alquílico bajo que lleva los arriba mencionados grupos hidroxílicos o amínicos sustituidos contiene por lo menos 2, preferentemente 2-3 átomos de carbono y separa estos grupos del átomo éster oxígeno por lo menos por 2 átomos de carbono, significa por lo tanto, por ejemplo, 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- ó 1,3-propileno ó 1,4-butileno.

25. Si el sustituyente R mencionado al principio, respectivamente, el resto R en la fórmula II está por alcoxi bajo, entonces bajo esto se ha de entender uno con preferencia 1 - 4 átomos de carbono.

30. Para el resto ligado al átomo de

269516

- 2 AG



- 3
5. 3
origeno en la posición 18, especialmente el resto R en la fórmula II, sean por ejemplo mencionados los siguientes restos de hidrocarburo de caracter alifático, alquilo con 1-10, preferentemente con 1-7 átomos de carbono, por ejemplo el arriba indicado, además alquenilo bajo, preferentemente aquel con 3-5 átomos de carbono, tal como allilo, 2-metallilo, buteno-(2)-ilo, 3-metilo-buten(2)-ilo, penten(2)-ilo, alquinilo bajo, tal como propargilo, ciclo-
10. alquilo con 3-8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ó ciclooctilo, cicloalqueno, preferentemente aquél con 5-8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopenten-(3)-ilo ó
15. ciclohexen-(2)-ilo, cicloalquilo-alquilo bajo con 3-8 átomos de carbono de anillo y 1-4 átomos de cadena, tal como ciclopropilo-metilo, 2-ciclopentilo-etilo, ciclobutilo-metilo, 1- ó 2-ciclopentilo-etilo, 3-ciclopentilo-propilo, ciclohexilometilo ó 2-ciclohexilo-etilo, cicloalquilo-alqueno ó cicloalqueno-alquilo, donde el resto alqueno contiene preferentemente 3-5 átomos de carbono y los demás restos tienen el significado arriba indicado, por ejemplo 3-ciclopropilo-allilo, 3-ciclopentilo-allilo y 2-ciclopenten-(1)-ilo-etilo, ciclohexen-
20. (2)-ilo-metilo ó ciclohexen-(3)-ilo-metilo, además los restos hidrocarburo aralifáticos, por ejemplo, además del arriba mencionado fenilo-alquilo bajo también el difenil-metilo, arilo-alqueno bajo,
25. especialmente el f-enilo-alqueno bajo, tal como fenil-
- 30.



- allilo, o los restos alifáticos sustituidos por heterociclos, preferentemente por grupos alquilo bajo sustituidos por restos mono-ciclo-heterocíclicos, siendo mencionados como restos heterocíclicos por ejemplo piridilo, tal como piridilo-(2) ó piridilo-(4), tienilo, tal como tienilo-(2), ó tetrahidrofurilo, tal como tetrahidrofurilo-(2). Como sustituyentes de estos restos son de mencionar, por ejemplo, los arriba mencionados para los
5. restos aromáticos, mientras que los restos de hidrocarburo alifático pueden estar sustituidos por ejemplo, por grupos hidroxílicos libres, eterizados o esterizados, grupos oxo, grupos mercapto libres o eterizados o grupos amínicos sin sustituir o sustituidos y los restos cicloalifáticos también
10. por grupos alquílicos, bajo la condición de que los mencionados grupos de hidroxilo, mercapto o amino libres o sustituidos estén separados del átomo
15. 18-0 por lo menos por 2 átomos de carbono y los grupos carbonílicos por lo menos por un átomo de
20. carbono.

Ejemplos para tales sustituyentes 18-0 que contiene los grupos arriba mencionados son además de los antes indicados, los siguientes.

25. 2-hidroxi-etilo, 2- ó 3-hidroxi-propilo, 4-hidroxi-butilo ó 5-hidroxi-pentilo, alqueni-
loxi bajo-alquilo bajo, tal como viniloxi- ó
alliloxi-alquilo bajo, cicloalcoxi- ó cicloalquilo-
alcoxi bajo-alquilo bajo con 3-8 átomos de carbono
30. de anillo, tal como ciclopentoxi- ó ciclohexoxi-



- 5. alquilo bajo, ciclopentilmetoxi- ó 2-ciclohexil-
etoxi-alquilo bajo, cicloalqueniloxi-alquilo bajo
con 5-8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclo-
hexen-(3)-iloxi-alquilo bajo, ω -alcoxi bajo, po-
lialquilenoxi-alquilo bajo, tal como metoxi- ó
- 10. etoxi-etoxi-alquilo bajo ó ω -metoxi-di-, -tetra-,
-nona- ó -decaetilenoxi-alquilo bajo, halógeno-
tal como fluoro-alquilo bajo, alcoxi bajo-carbo-
niloxi-alquilo bajo, alcanoiloxi bajo- tal como
- 15. acetoxi- ó propioniloxi-alquilo bajo, alquilo bajo
sustituido por restos de ácido aromáticos o ara-
lifáticos tal como benzoiloxi-, fenilacetoxi-, β -fe-
nilo-propioniloxi- ó cinamoiloxi-alquilo bajo, pu-
diendo estos restos arílicos estar también sus-
tituidos por los grupos arriba indicados para los
- 20. restos arílicos. Además, alcanoil bajo- tal como
acetilo- ó propionilo-alquilo bajo, carbo-alcoxi-
bajo, tal como carbometoxi- ó carboetoxi-alquilo
bajo, ó alquilo bajo-mercapto-, tal como metilo-
mercapto- ó etilomercapto-alquilo bajo.

Sustituyentes del anillo A, pre-
ferentemente los restos R hasta R : son por
ejemplo los siguientes, restos de hidrocarburos
bajos alifáticos, especialmente alquilo con 1-4
átomos de carbono, hidroxí eterizado, por ejemplo
alcoxi con 1-4 átomos de carbono, alqueniloxi
bajo, cicloalcoxi o cicloalquilo-alcoxi bajo con
3-8, preferentemente 5-6 átomos de carbono de
anillo, ariloxi tal como pentoxi, aralcoxi, tal
como fenil-alcoxi bajo, hidroxilo esterizado, por



- ejemplo, halógeno, alcoxi bajo-carboniloxi o alcanciloxi bajo, mercapto eterizado, preferentemente aquél con 1-4 átomos de carbono, nitro, amino, preferentemente, amino terciario, por ejemplo, di-
5. alquilo bajo amino, o halógeno-alquilo bajo. Ejemplos para tales sustituyentes ya se han indicado más arriba. Dos sustituyentes adyacentes por ejemplo dos de los restos R hasta R pueden juntos estar también por ejemplo por alquilenodioxi bajo, tal como metilenodioxi ó 1,1-etilenodioxi, preferente-
10. mente están, sin embargo, los sustituyentes R y R por hidrógeno y R especialmente en la posición 6 4 5 6 4 11, por hidrógeno o alcoxi bajo. Como sustituyentes en las posiciones de la molécula no mencionados expresamente, especialmente en aquellas del anillo C sean mencionados por ejemplo restos hidrocarburo alifáticos, especialmente alquilo bajo, preferente-
15. mente aquel con 1-4 átomos de carbono, ante todo metilo, pero también etilo, n- ó i-propilo. El resto R en la fórmula II está preferentemente por hidrógeno. Pero también puede significar al-
20. quilo bajo, especialmente metilo o etilo.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, Así muestran tanto un efecto sedante respectivamente, tranquilizador como también un efecto antihipertensivo. Contrario a los alcaloides diester de rauwolfia naturales, con su efecto farmacológico de lenta iniciación y frecuentemente indeseada larga duración, los nuevos compuestos desarrollan su efecto considerablemente

25.

30.

269518-2.100



- antes y después durante un periodo de tiempo bien definido. Por esta razón se puede emplear también en los casos de emergencia y la medicación se puede controlar además con más facilidad. Además,
5. las sales de aplicación terapéutica de los nuevos compuestos, preferentemente las sales de adición de ácido, se disuelven relativamente bien en agua y, por lo tanto son de extraordinaria importancia para la preparación de soluciones acuosas inyectables o preparados de aplicación oral, tal como
10. elixires.

- Los compuestos en los cuales tanto el sustituyente 18-0 como también el resto esterizado del grupo 16-carboxílico representa un resto
15. hidrocarburo sin sustituir de carácter alifático, especialmente un grupo alquílico bajo, poseen también un efecto antifibrilatorio y anestésico local.

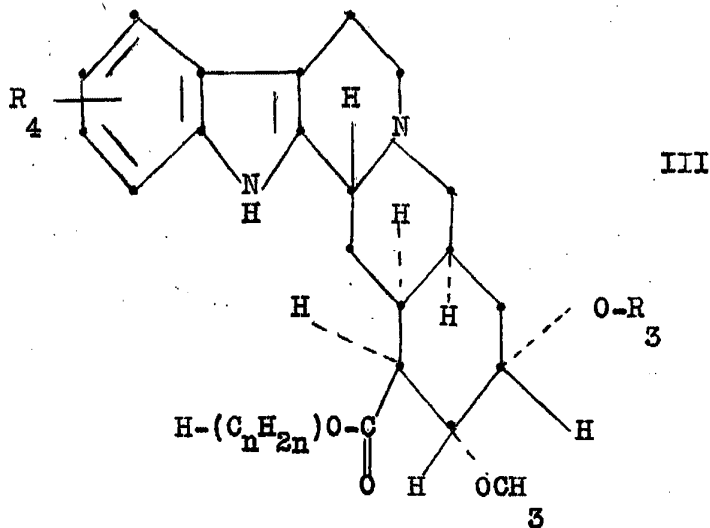
- Los nuevos compuestos se pueden
20. emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. En la medicina humana pueden servir por ejemplo, como sedantes respectivamente, tranquilizadores para el tratamiento de la hiperactividad, estados de tensión, excitación,
25. miedo o desequilibrio o como hipertensivos para el tratamiento de presión sanguínea elevada, por ejemplo, en la hipertensión renal o toxemia. Los compuestos de efecto antifibrilatorio y local-anestésico se pueden emplear en el tratamiento de
30. arritmias cardíacas, tales como extrasístoles o centelleos



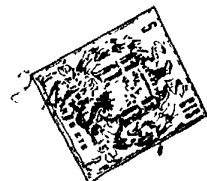
del corazón o como anestésicos locales, por ejemplo, en pequeñas intervenciones quirúrgicas o en quemaduras.

- En la medicina veterinaria los nuevos compuestos son adecuados, por ejemplo para tranquilizar animales de ensayo, tales como monos, gatos o perros, antes del tratamiento correspondiente. Además, para tranquilizar animales domésticos, preferentemente aves, tales como gallinas o pavos, con objeto de facilitar su manipulación por ejemplo, al aplicarles inyecciones o durante el transporte. Los compuestos de efecto anestésico local se pueden emplear también en las intervenciones, quirúrgicas en los animales.
5. Asimismo sirven los compuestos mencionados al principio como producto intermedio para la preparación de otros materiales valiosos.
- 10.
- 15.

Compuestos especialmente valiosos son aquellos de la fórmula III



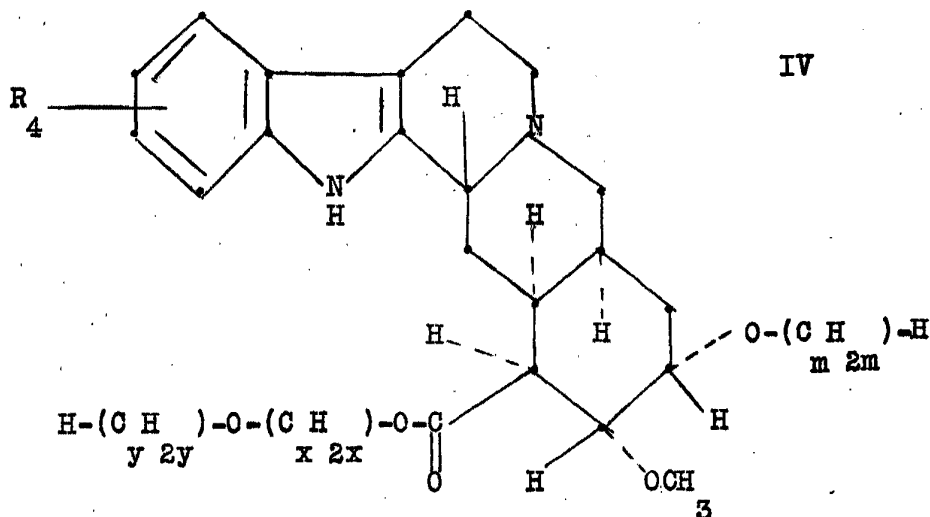
269516



5. y sus sales de adición de ácido, donde R está por $-(C H_m)_m^3-H$, cada uno de los índices n y m representa una cifra de 1-7, preferentemente de 1-3 y R significa alcoxi con 1-4 átomos de carbono, preferentemente metoxi, donde R se encuentra especialmente en una de las posiciones 10 u 11, con la condición de que en los ésteres metílicos del ácido 18-epi-0-alquilo-resérpico o en sus sales m representa una cifra de 4-7. Estos compuestos se caracterizan por sus propiedades sedantes respectivamente tranquilizadoras de intensidad sedante especial con solo una componente antihipertensiva débil no digna de tener en consideración. Además, los compuestos de la clase arriba mencionada son de eficacia antifibrilatoria y anestésica local.
- 10.
- 15.

20. Otro grupo preferentemente de compuestos valiosos son aquellos de la fórmula III y sus sales de adición de ácido, donde R está por los restos $-(C H_m)_m^3-OH$ ó $-(C H_x)_x^3-(C H_y)_y^3-H$, m significa una cifra de 2-7, preferentemente 2-5, y una de 1-4 y x 2 ó 3, estando el átomo 18-0 separado del grupo hidróxilico libre o eterizado por lo menos por 2 átomos de carbono y n y R tienen el significado indicado. Estos compuestos poseen solo fuertes propiedades sedantes y tranquilizadoras siendo también decidable la componente hipotensiva. Las mismas propiedades destacables las poseen los compuestos de la fórmula IV
- 25.

269516



5. y sus sales de adición de ácido, donde m representa una fibra de 1-7, preferentemente 1-3, y una de 1-4 y x 2 ó 3, estando los átomos de oxígeno adyacentes al grupo $-(CH_2)_x-O-$ separados por lo menos por 2 átomos de carbono y R tiene el significado indicado para la fórmula III.

10. Los nuevos compuestos se obtienen en forma sorprendente si el éster del ácido 17 α -R-18- β -hidroxi-3-epi-alloychimban-16 β -carbónico esterizado en la posición 18 con ácidos sulfónicos orgánicos, donde R está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, los N-óxidos o sales de estos compuestos, se someten a la alcoholisis con alcoholes de ca-



racter alifático y, si se desea y es necesario, las aminas terciarias obtenidas se transforman en los N-óxidos y/o las bases obtenidas en sus sales o los N-óxidos obtenidos en las aminas terciarias y/o las sales obtenidas en los compuestos libres.

5.

Lo sorprendente en esta reacción es el hecho que al intercambiar el resto 18 -sulfonyloxi por el resto alcohólico, simultaneamente se realiza la epimerización al compuesto 18 -hidroxí esterizado.

10.

En los materiales de partida está el resto orgánico del grupo sulfonyloxi, por ejemplo, por un resto hidrocarburo, por ejemplo, un resto alquílico bajo, preferentemente, sin embargo, por un resto fenílico sin sustituir o sustituido.

15.

Este último puede mostrar 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.

20.

La alcoholólisis se puede realizar en ausencia, preferentemente sin embargo en presencia de un catalizador. Como catalizadores son adecuados por ejemplo las bases de fuerza media, tal como las aminas terciarias, especialmente las aminas alifáticas terciarias, por ejemplo, aminas tri-alquílicas bajas, tal como amina trimetílica o amina trietílica,

25.

30.

209510



5. diaminas tetra-alquilo bajo-alquilénicas bajas, tal como la N, N, N', N'-tetrametilo-pentilo-(1,5)-diamina, o las bases ciclicas, tal como 1-metilo-pirolidina, 1-etilo-pipericina, 4-metilo-morfolina, 1,4-dimetilo-piperacina, piridina o collidina.

10. El alcohol de carácter alifático, empleado para la alcoholólisis, 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 alcoholólisis se efectua para su aceleración preferentemente a temperatura más elevada, en caso necesario en un recipiente cerrado bajo presión y/o bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

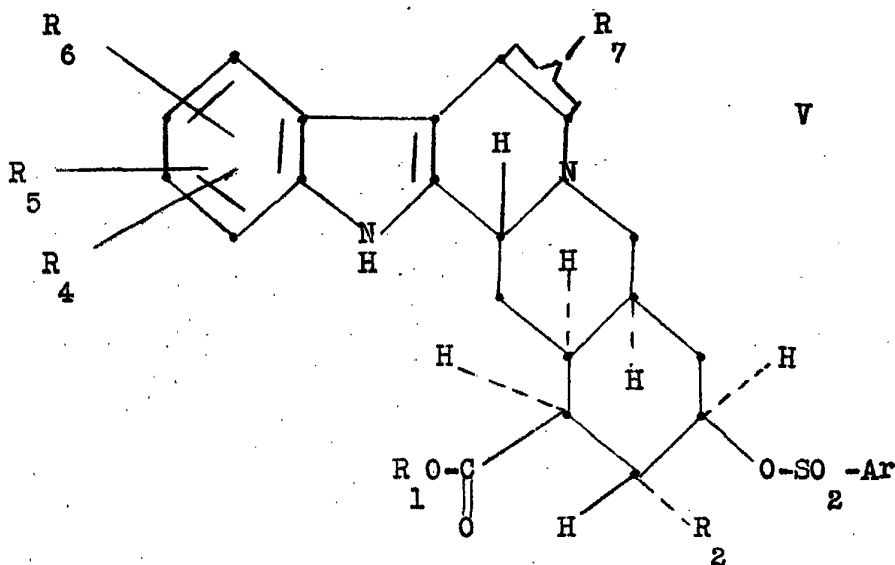
15. Los ésteres del ácido 18 β -hidroxi-3-epi-alloyohimban-16 β -carbónicos, esterizados en la posición 18 con ácidos sulfónicos orgánicos, empleados como materiales de partida se obtienen según métodos en si ya conocidos. Por ejemplo se procede reaccionando los correspondientes compuestos 18 β -hidroxi con un halogenuro de ácido orgánico, especialmente un halogenuro benzolsulfónico sin sustituir o sustituido, tal como el cloruro 3- ó 4-nitro-benzolsulfónico o el cloruro 4-bromobenzolsulfónico, en presencia de una base, especialmente una base de nitrógeno orgánica terciaria, tal como piridina o collidina. En esta esterización puede la base mencionada servir simultaneamente también como disolvente o diluyente o, si es necesario se adicionan
- 20.
- 25.
- 30.



otros disolventes inertes. La reacción se efectúa generalmente enfriando o a temperatura de ambiente, preferentemente bajo exclusión de humedad.

Materiales de partida nuevos y espe-

5. cialmente adecuados son aquellos de la fórmula V

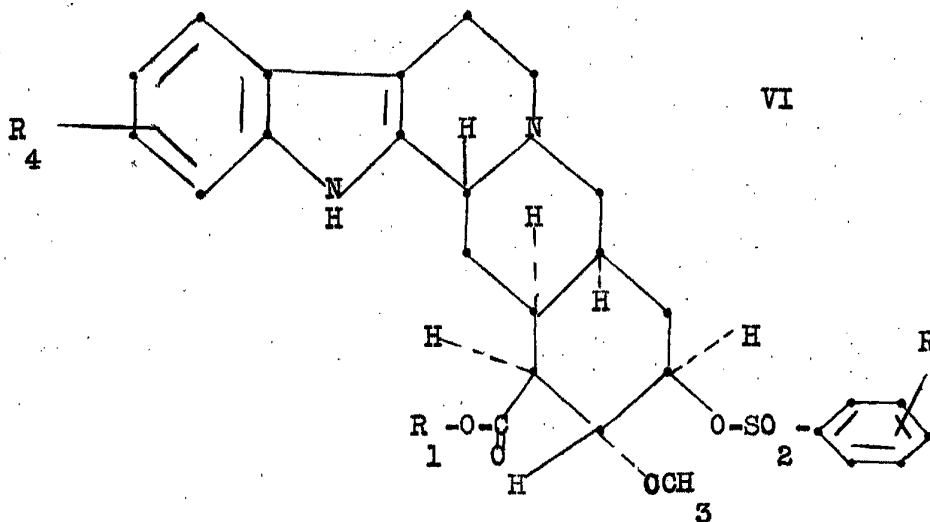


sus N-óxidos y sales, donde R₁, R₂ y R₄ hasta R₇ tienen el significado indicado para la fórmula II y Ar representa un resto de halógeno o nitrofenilo.

10. Estos compuestos tienen asimismo propiedades sedantes respectivamente, tranquilizadoras. Como nuevos productos de partida, especialmente valiosos, sean mencionados también aquellos de la fórmula VI



516



5. y sus sales de adición de ácido, donde R está por un grupo nitro ó un átomo de bromo, R representa los restos $H-(CH_2)_m-$ ó $H(CH_2)_y-O-(CH_2)_x-$ donde m está por una cifra de 1-7, preferentemente 1-3, y por una de 1-4 y x por 2 ó 3, donde los átomos de oxigenos adyacentes al grupo $-(CH_2)_x-$ se separan por lo menos por 2 átomos de carbono y R₄ tiene el significado indicado para la formula III.

10. Los mencionados materiales de partida nuevos están incluidos en el objeto de la presente invención.

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de los materiales finales,



169516

- introducir ulteriores sustituyentes, modificar, intercambiar o sustituir por hidrógeno. Así se pueden esterizar por ejemplo grupos hidroxílicos libres, especialmente aquellos en el resto ligado al átomo 18-0, tal como R de la fórmula II. Esto se efectúa en forma en si conocida por ejemplo, mediante reacción del compuesto hidroxil obtenido según el presente procedimiento, con un derivado del ácido carbónico reaccionable, funcionalmente modificado, tal como un halogenuro o anhídrido, preferentemente en presencia de una base nitrogenada terciaria, tal como piridina.
- 5.
- 10.

- Con respecto al hecho de que varios átomos de carbono asimétricos participan en la composición del nuevo compuesto, éstos últimos pueden presentarse como mezclas de racematos, racematos puros o como antípodas ópticos. Las mezclas de racematos de los productos iniciales o finales se pueden separar debido a las diferencias físico-químicas de los compuestos, en forma conocida, en los racematos puros, por ejemplo mediante cristalización fraccionada.
- 15.
- 20.

- Los productos iniciales o finales racémicos se pueden descomponer asimismo según métodos conocidos, por ejemplo, como sigue, en los antipodas ópticos. Las bases racémicas, disueltas en un disolvente inerte adecuado, se reaccionan en un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ejemplo, debido a su distinta solubilidad, en los diastereómeros, de los cuales se pueden
- 25.
- 30.

209516



- liberar los antípodas de las nuevas bases mediante reacción con medios alcalinos. Ácidos ópticamente activos especialmente usados son las formas D y L del ácido tártrico, ácido di-o-toluiltártrico, ácido málico, ácido amigdalico, ácido alcanforsulfónico y ácido quínico. Las formas ópticamente activas de los compuestos arriba mencionados se pueden obtener también con ayuda de métodos bioquímicos. 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, que corresponden a la serie de giro a izquierda.
- 5.
- 10.

- Los N-óxidos de los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en si ya conocidos por ejemplo, por el efecto de un medio de N-oxidación sobre los nuevos compuestos, que preferentemente se encuentran disueltos en un líquido inerte. Como medios de N-oxidación se pueden mencionar por ejemplo, el agua oxigenada, ozón, ácido persulfúrico o especialmente los perácidos orgánicos, tal como ácido paracético, perbenzoico, monoperftálico ó p-tolueno-persulfónico. Los líquidos inertes empleados como disolventes o diluyentes para la oxidación son por ejemplo, alcanos bajos halogenizados, tal como cloroformo, cloruro metilénico o etilénico, alcanoles bajos, tal como metanol o etanol. Para la N-oxidación se evita convenientemente, tanto todo exceso en medio oxidante como también la temperatura más elevada con objeto de evitar cualquier otra varia-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



269516

ción oxidativa.

- Los N-óxidos obtenidos o sus sales se pueden reducir en forma conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador conteniendo un metal del 8° grupo del sistema periódico, tal como níquel Raney, óxido de platino o etiope de palladio, ó con hidrógeno nascente, tal y como el que se produce en la reacción de un metal pesado por ejemplo hierro, cinc o estaño sobre ácidos por ejemplo ácido acético.
- 5.
- 10.

- 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 el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se presentan en forma de sus sales y/o N-óxidos.
- 15.

- 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- ó polihidratos de las mismas. Las sales de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma 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 libres o sus N-óxidos, por otra parte; se pueden transformar en las
- 20.
- 25.
- 30.



516

- sales de adición de ácidos, inorgánicos u orgánicos, 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,
5. tal como el ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácidos sulfúricos o ácidos 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,
10. málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, maleínico, hidroximaleínico, dihidroximaleínico o pirogálico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-aminosalicílico,
15. el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenoetanosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o, sulfanílico, metionina, triptofano, lisina o arginina.

- Los nuevos compuestos mencionados al
20. principio se pueden presentar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con material vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, que sea adecuado para la aplicación enteral, por
25. 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, alco-
30. holes bencílicos, goma, glicoles, polialquilénicos,



516

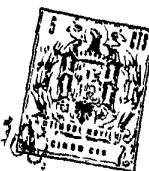
- colestonina y otros vehiculos medicinales conocidos. Los preparados farmaceuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, capsulas, o en forma liquida como soluciones, suspensiones o emulsiones.
5. En caso dado, estos preparados farmaceuticos estaran esterilizados y/o contendran materias auxiliares tales como medios de conservacion, estabilizacion, reticulacion o emulsion, sales para variar la presion osmotica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapeuticamente valiosos. Los preparados farmaceuticos para la aplicacion enteral, por ejemplo oral, tales como tabletas, capsulas o piloras, contienen preferentemente 0,0001 - 0,02 g; de los nuevos compuestos por dosis individual. Un contenido en
10. materia activa de 0,005 - 0,01 g. por dosis individual ha demostrado ser especialmente ventajoso, por ejemplo para las tabletas.
- 15.

- Las soluciones de aplicacion parental contienen preferentemente 0,0001 - 0,02 g/cm³ del
20. nuevo compuestos. Soluciones inyectables especialmente adecuadas son aquellas con un contenido en material activo de 0,001 - 0,01 g/cm³.

- Los compuestos mencionados al principio se pueden emplear, sin embargo, tambien junto con
25. los alimentos o materias vehiculo usuales en la medicina veterinaria.

La invencion se describe con mas detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas estan indicadas en grados Celsio.

209516



Ejemplo - 1.

- Una mezcla de 5,56 g. de éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonilo)-resérpico, 0,9 g de amina trietilica y 333 cm³ de
5. n-butanol se deja hervir durante 15 1/2 horas bajo atmósfera de nitrógeno en el refrigerador al reflujo. La mezcla de reacción se evapora a continuación bajo presión reducida, el residuo se disuelve en cloruro metilénico, la solución se lava dos veces con solución acuosa de carbonato sódico al 5% y una vez con solución de sal común saturada, se seca y se evapora.
10. El residuo se mezcla con algo de éter dietílico y el éter se vuelve a evaporar. Después de cristalizar el producto en bruto de la mezcla de benzol-diclo-
15. hexano se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-O-n-butilo-resérpico del punto de fusión 224-226²⁵(descomposición) y $[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$ (cloroformo).
El producto de partida se obtiene como sigue.
20. Una mezcla de 10,0 g de éster metílico del ácido resérpico, 70 cm³ de piridina y 15,8 g de cloruro 4-benzol-benzolsulfonílico se deja reposar durante 2 1/2 días a temperatura de ambiente. La mezcla de reacción se vacía entonces en agua de hielo,
25. el material orgánico se extrae con cloroformo y el extracto se lava primeramente con sosa cáustica acuosa al 5% después con agua hasta la reacción neutra. La fase orgánica se evapora hasta secar y el éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico
30. que queda, se cristaliza de acetona. P.F. 209-212°



202516

Ejemplo - 2.

5. 0,92 g. de éster metílico del ácido 18-epi-0-n-butilo-resérpico se disuelve en 25 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 0,1-n y después de secar por congelación se obtiene el hidrocloreuro del éster metílico del ácido 18-epi-0-n-butilo-resérpico del P.F. 220-225°(descomposición); este contiene 1 1/2 moléculas de agua de cristal.

Ejemplo - 3.

10. Una mezcla de 3,17 g. de éster metílico del ácido 18-1-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico 0,6 cm³ de amina trietífica y 10 cm³ de alcohol bencílico se calienta durante 4 días bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°. El alcohol bencílico en
15. exceso se destila entonces bajo presión reducida, el residuo se recibe en cloruro metilénico, la solución se lava primero con solución de carbonato sódico acuoso y después con solución de sal común saturada, se seca y se evapora. El residuo aceitoso
20. cristaliza al agitar con éter dietílico. El material sólido se filtra, se lava con éter dietílico y el éster metílico del ácido 18-epi-0-bencilo-resérpico formado se cristaliza primero de etanol al 95% y después de benzol-ciclohexano: P.F. 225-226°(descomposición) $\left[\alpha \right]_D^{25} = +12$ (cloroformo).
25.

Ejemplo - 4.

30. Una mezcla de 4,75 g de éster metílico del ácido 18-0-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 0,9 g. de amina trietilica, 50 cm³ de glicol etilénico y 50 cm³ de p-dioxano, filtrado a través

269516



- de una columna de óxido de aluminio básico, se calienta, agitando, en un recipiente llenado con nitrógeno, durante 4 1/2 días a 100°. A continuación se evapora el dioxano bajo presión reducida, el residuo
5. se disuelve en cloruro metilénico, la solución se lava varias veces, cada una con 300 cm³ de solución de carbonato sódico acuosa aproximadamente al 3%, después con agua y finalmente con soluciones de sal común saturada. Después de evaporar el cloruro
10. metilénico se obtiene un residuo amorfo que, al agitar en éter dietílico, cristaliza. El material sólido se filtra, se lava con éter dietílico y se le cristaliza de acetonitrilo. Se obtiene así el éster metílico del ácido 18-epi-0(2-hidroxi-etilo)-resérpico del P.F. 237-239° (descomposición) $[\alpha]_D^{25} = -26^\circ$ (cloroformo)
15. Ejemplo - 5.

- A una solución de 0,9 g. de éster metílico del ácido 18-epi-0(2-hidroxi-etilo)-resérpico en 15 cm³ de acetona se le agrega una solución
20. de 0,2 cm³ de ácido clorhídrico concentrado en 2,2 cm³ de acetona. Rastando en la pared del recipiente se forma una precipitación cristalina que, después de enfriar la mezcla de reacción, se filtra y se lava con acetona, fría. Se obtiene así el hemihidrato del
25. hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-(2-hidroxi-etilo)-resérpico del P.F. 220-226° (descomposición).

Ejemplo - 6.

- Una mezcla de 4,75 g. de éster metílico del ácido 18-0-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico
- 30.

268516



2.160. 1961

0,90 g. de amina trietilica y 370 cm³ de n-pentanol se calienta durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno en el refrigerador al reflujo y la mezcla de reacción se elabora entonces como en el ejemplo 1.

5. Después de frotar con éter dietílico se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-0-n-pentilo-resérpico que se filtra y se lava con éster. Funde a 231-233° bajo descomposición $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ$ (cloroformo).

10. Ejemplo - 7.

0,97 g. de éster metílico del ácido 18-epi-0-n-pentilo-resérpico se disuelven todo lo posible en 100 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 0,1-n, las partes insolubles se filtran y el filtrado se

115. somete al secado por congelación. Se obtiene el hidrocloreuro del ácido 18-epi-0-n-pentilo-resérpico con 1 1/2 moléculas de agua de cristal y el punto de fusión 222-224°(descomposición).

Ejemplo - 8.

20. Se deja hervir durante 4 horas en el refrigerador al reflujo la mezcla de 4,75 g. de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 0,9 g. de amina trietilica y 310 cm³ de isobutanol, y la mezcla de reacción se elabora como

25. indicado en el ejemplo 1. Se obtiene así el éster metílico del ácido 18-epi-0-isobutilo-resérpico del P.F. 234-236°(descomposición) $[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$ (cloroformo). Su monohidrato del hidrocloreuro se obtiene según las indicaciones del ejemplo 2 y funde

30. a 215-224° bajo descomposición.

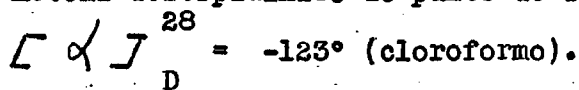


Ejemplo - 9.

- Una mezcla de 0,75 g. de éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-10-metoxideserpídínico, 75 cm³ de metanol y 0,2 cm³ de amina trietílica se calienta durante 13 días, en un recipiente cerrado, en el baño María hirviendo y se agita simultáneamente mediante un agitador magnético. 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 acuoso al 5% y una vez con solución de sal común saturada, se filtra a través de tierra de infusorios y se evapora. El residuo se frota en 50 cm³ de éster dietílico, se filtra de los componentes insolubles, el filtrado se concentra por evaporación, el residuo se disuelve en benzol y la solución se cromatografía en óxido de aluminio (Woelm neutro, actividad II-III). El eluado cloruro metilénico se evapora y el residuo se cristaliza de benzol-ciclohexano. Se obtiene así el hemihidrato del éster metílico del ácido 18-epi-O-metilo-10-metoxideserpirínico del punto de fusión 233-236° [α]_D²⁵ = -85° (cloroformo). El producto de partida se obtiene como sigue:
- La mezcla de 1,5 g de éster metílico del ácido 10-metoxideserpídínico, 2,4 g de cloruro 4-bromo-benzolsulfónico y 15 cm³ de piridina se dejan reposar durante 2 días a temperatura de ambiente y entonces se vierte en agua de hielo. La precipitación se filtra, se lava con agua, se disuelve en clo-



5. ruro metilénico, la solución se filtra a través de tierra de infusorios y se evapora. El residuo se descompone en éter de petróleo en un polvo 1,1 g de éster se disuelve en cloruro metilénico la solución se lava dos veces con solución de carbonato sódico acuoso al 5% y una vez con solución de sal común saturada y se filtra a través de tierra de infusorios. El filtrado se evapora, el residuo se cristaliza de éter dietílico y de esta manera se obtiene el éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)10-metoxi-deserpídínico de punto de fusión 218-221°
- 10.



Ejemplo - 10.

15. Una mezcla de 3,0 g; de éster n-propílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-reserpico, 220 cm³ de metanol y 0,55 cm³ de amina trietífica se calienta agitando en un recipiente cerrado durante 24 horas a 100°. La mezcla de reacción se evapora entonces hasta secar, el residuo se disuelve 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, seguidamente se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra por evaporación. El residuo se cristaliza de éter dietílico, la precipitación cristalina se seca se disuelve el cloruro metilénico y la solución se filtra a través de carbon activo y el filtrado se evapora hasta secar.
- 20.
- 25.
- 30.

El éster n-propílico del ácido 18-epi-O-metilo-reserpico, obtenido como residuo, se vuelve a

209510



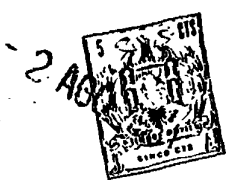
cristalizar de éter dietílico y funde a 192-196°

$[\alpha]_D^{24} = -25^\circ$ (cloroformo).

5. Para obtener el material de partida se enfría la mezcla de 4,0 g de éster n-propílico del ácido resérpico, 60 g de cloruro 4-bromo-benzolsulfonílico y 50 cm³ de piridina seca durante 15 minutos en agua de hielo y a continuación se deja reposar en la oscuridad 2 días, a temperatura de ambiente. La mezcla de reacción se vacía entonces en agua de hielo, el
10. material orgánico se extrae con cloruro metilénico, el extracto se lava dos veces con solución de carbonato sódico acuosa al 5% con agua y con solución de sal común saturada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a un volumen pequeño. Al residuo se le
15. agrega tolueno, se decanta el líquido superior, el residuo se disuelve en cloruro metilénico y la solución se filtra a través de carbón activo. El filtrado se evapora y del residuo se obtiene después de cristalizar de benzol, el deseado éster n-propílico del ácido 18-O
20. (4-bromo-benzolsulfonilo)-resérpico del P.F. 198-200° y $[\alpha]_D^{24} = -70^\circ$ (cloroformo).
- Ejemplo - 11.

25. La mezcla de 2,8 g de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-O-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 220 cm³ de metanol y 0,55 cm³ de amina trietilica se calienta agitando en un recipiente cerrado, durante 2 días, en el baño Maria hirviendo. Al elaborar la mezcla de reacción como indicado en el ejemplo 10 se obtiene el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-O-metilo-resérpico del P.F. 151-154° y $[\alpha]_D^{25}$
- 30.

209516



-39°(cloroformo) si se seca esta a 110° entonces cristaliza como monohidrato, secado a 140°, por el contrario, como hemihidrato.

5. Sometiendo una solución de 0,14 g. de compuesto obtenido, 0,35 cm³ de ácido n-clorhídrico y 10 cm³ de agua al secado por congelación, entonces se obtiene el hidrocioruro del éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico del P.F. 172-175°.

10. El producto de partida se puede obtener según el método descrito en el ejemplo 10 mediante reacción de 3,0 g; de éster 2-metoxi-etílico del ácido resérpico y 4,2 g de cloruro 4-bromo-benzol-sulfónico en 35 cm³ de piridina seca. Este funde a

15. 165-187° $[\alpha]_D^{26} = -76^\circ$ (cloroformo)

En forma análoga se obtiene:

a) el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-etilo resérpico del P.F. 207-207,5° y $[\alpha]_D^{24} = -23^\circ$ (cloroformo); su monohidrato del hidrocioruro funde a 170-

20. 176°, y

b) el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-n-propilo-resérpico del P.F. 168-173° y $[\alpha]_D^{24} = -17^\circ$ (cloroformo); su sesquihidrato del hidrocioruro funde a 155-165°.

25. Ejemplo - 12.

Una mezcla de 3,2 g de éster isopropílico del ácido 18-0-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 250 cm³ de metanol y 0,55 cm³ de amina terciaria se calienta en un recipiente cerrado, agitando durante 3 días a 100°. Al elaborar entonces la mezcla

30.

269516



de reacción según las indicaciones del ejemplo 10 se obtiene el éster isopropílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico del P.F. 206-210° y $[\alpha]_D^{26} = -9^{\circ}$ (cloroformo).

5. El producto de partida se obtiene análogamente al método indicado en el ejemplo 10 mediante reacción de 4,0 g. de éster isopropílico del ácido resérpico y 6,0 g. de cloruro 4-bromobenzolsulfónico en 50 cm³ de piridina. El éster isopropílico del ácido 18-0-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico funde aquí a 198-201 $[\alpha]_D^{28} = -37^{\circ}$ (cloroformo).

Ejemplo - 13.

15. Una mezcla de 2,0 g. de éster etílico del ácido 18-0-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 160 cm³ de metanol y 0,4 g. de amina trietífica se calienta en un recipiente cerrado, agitando durante 24 horas, en el baño María hirviendo. Elaborando la mezcla de reacción como indicado en el ejemplo 10 se obtiene el éster etílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico del P.F. 195-196° $[\alpha]_D^{24} = -22$ (cloroformo).

20. El producto de partida se obtiene en forma análoga al ejemplo 10 de 20 g de éster etílico del ácido resérpico y 3,0 g de cloruro 4-bromobenzolsulfónico en 20 cm³ de piridina seca: P.F. 210-212°.

Ejemplo - 14.

25. Si una mezcla de 1,3 g de éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 18-0-(4-bromo-benzolsul-

263516



5. fonil(-resérpico, 100 cm³ de metanol y 0,4 g de amina trietilica se calienta durante 2 días en un recipiente cerrado agitando a 100° y a continuación se elabora como en el ejemplo 10, entonces se obtiene el éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 18-epi-0-metilo resérpico del P.F. 202-205° y $\left[\alpha \right]_D^{25} = - 41^\circ$ (cloroformo).

El material de partida se obtiene de la siguiente manera:

10. La mezcla de 88 g de solución de amina-2-dimetilamino-etílica acuosa al 33% y 150 cm³ de éter se enfría a 5°, agitando se agregan, en porciones, en total 108,5 g de éster etílico del ácido cloro-fórmico, agregando con la segunda mitad del mismo una solución de 40 g de hidróxido sódico en 60 cm³ de agua; Después de agitar durante una hora se separa la fase etérica, la acuosa se extrae con éter, se reúnen las soluciones etéricas y se secan sobre carbonato potásico anhidro. Después de evaporar el éter se destila el éster etílico del ácido N-(2-dimetilamino-etilo)-carbámico obtenido bajo presión reducida: P.F. 17-20 118-122°.
- 15.
- 20.

25. 40 g del éster del ácido carbámico de arriba se disuelven en 125 cm³ de cloruro metilénico, la solución se enfría a 0° y en el plazo de una hora y agitando se mezcla con una solución de 19,5 g de cloruro nitrosílico en 300 cm³ de cloruro metilénico, manteniéndose la temperatura entre 0° y 5°. Se seguidamente se sigue agitando aún durante 2 horas, la precipitación se filtra y se recristaliza de éster
- 30.



etílico del ácido acético.

Se obtiene el hidrocloreto del éster etílico del ácido N-(2-dimetilamino-etilo)-N-nitrosocarbamínico del P.F. 133-135°.

5. Una suspensión de 11,3 g del compuesto nitroso obtenido en 100 cm³ de éter, se vierte

a una solución moderadamente hirviendo en el refrigerador al reflujo de 40 g de potada cáustica metanólica al 25% y 300 cm³ de éter, se deja seguir hirviendo durante 15 minutos y la capa éterica se decanta con el 2-dimetilamino-diazoetano formado. Esta se agrega en porciones a una mezcla de 12 g de ácido resérpico en cloruro metilénico metanol, la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche

10. a temperatura de ambiente y se concentra por evaporación bajo presión reducida.

El residuo se mezcla con una mezcla de 20 cm³ de hidrato amónico y 400 cm³ de agua, la mezcla se extrae con cloruro metilénico, el extracto se filtra a través de una columna de tierra de infusorios y el filtrado se concentra por evaporación. El éster 2-dimetilamino-etílico del ácido resérpico obtenido funde después de cristalizar de éster etílico del ácido acético-éter de petróleo a 110-114°.

15. Reaccionando 3 g del éster arriba indicado, como indicado en el ejemplo 10, con 4,5 g de cloruro 4-bromo-benzolsulfónico en 35 cm³ de piridina seca se obtiene el éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico

20. El éster 2-dimetilamino-etílico del ácido resérpico obtenido funde después de cristalizar de éster etílico del ácido acético-éter de petróleo a 110-114°.

25. Reaccionando 3 g del éster arriba indicado, como indicado en el ejemplo 10, con 4,5 g de cloruro 4-bromo-benzolsulfónico en 35 cm³ de piridina seca se obtiene el éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico

30. El éster 2-dimetilamino-etílico del ácido resérpico obtenido funde después de cristalizar de éster etílico del ácido acético-éter de petróleo a 110-114°.

Reaccionando 3 g del éster arriba indicado, como indicado en el ejemplo 10, con 4,5 g de cloruro 4-bromo-benzolsulfónico en 35 cm³ de piridina seca se obtiene el éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico

El éster 2-dimetilamino-etílico del ácido resérpico obtenido funde después de cristalizar de éster etílico del ácido acético-éter de petróleo a 110-114°.

Reaccionando 3 g del éster arriba indicado, como indicado en el ejemplo 10, con 4,5 g de cloruro 4-bromo-benzolsulfónico en 35 cm³ de piridina seca se obtiene el éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico

El éster 2-dimetilamino-etílico del ácido resérpico obtenido funde después de cristalizar de éster etílico del ácido acético-éter de petróleo a 110-114°.

269516



pico deseado del P.F. 140-143° $\left[\alpha \right]_D^{25} = -34^\circ$
(cloroformo).

Ejemplo - 15.

5. Si una mezcla de 2,0 g de éster etílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-reserpico, 160 cm³ de metanol abs. y 0,45 g de amina trietífica se calienta en un recipiente cerrado en el baño Maria hirviendo, agitando, durante 2 días y a continuación se sigue elaborando como indicado en el
10. ejemplo 10, entonces se obtiene el éster etílico del ácido 18-epi-O-etilo-resérpico del P.F. 190-193° y $\left[\alpha \right]_D^{25} = -16^\circ$ (cloroformo).

Ejemplo - 16.

15. Una mezcla de 3,17 g de éster metílico del ácido 18-O-(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 200 cm³ de alcohol alílico y 1 cm³ de amina trietífica se deja hervir durante 45 horas, agitando, en una atmósfera de nitrógeno, en el refrigerador al reflujo, a continuación se evapora la mezcla de
20. reacción bajo presión reducida hasta secar, el residuo se disuelve en cloruro metilénico. Esta solución se lava primeramente con solución de carbonato sódico acuoso, después con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Después de cristalizar
25. de acetona se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-O-allylo-resérpico del P.F. 208-210°. Su hidrocioruro se obtiene mediante secado por congelación de una solución obtenida de la base libre y ácido clorhídrico l-n P.F. 198-201°.



260516

Ejemplo - 17.

5. Si una mezcla de 2,12 g de éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonilo)-deserpidínico, 160 cm³ de metanol y 0,40 de amina trietífica se calienta en un recipiente cerrado durante 24 horas sobre el baño Maria hirviendo, agitando, y la mezcla de reacción se elabora como indicado en el ejemplo 10, entonces se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-O-metilo-deserpidínico del P.F. 123-127° (descomposición) $\left[\alpha \right]_D^{27} = -62^\circ$ (cloroformo). El producto de partida se obtiene por reacción de 5,67 g de éster metílico del ácido deserpidínico con 9,6 g de cloruro 4-bromo-benzol-sulfonílico en 80 cm³ de piridina y elaboración análoga al ejemplo 10 P.F. 198-200° $\left[\alpha \right]_D^{26} = -90^\circ$ (cloroformo).
- 10.
- 15.

Ejemplo - 18.

20. La mezcla de 2,0 g de éster n-propílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 160 cm³ de n-propanol y 0,45 g de amina trietífica se calientan como descrito en el ejemplo 1 durante una semana y la mezcla se elabora como allí está indicado. Se obtiene el éster n-propílico del ácido 18-epi-O-n-propilo-resérpico del P.F. 192-195°, $\left[\alpha \right]_D^{24} = -12$ (cloroformo), su monohidrato del hidrocloreuro funde a 190-195°.
- 25.

Ejemplo - 19.

30. Si la mezcla de 5,0 g de éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico se reacciona en forma análoga a los datos en el



269516

- ejemplo 10, durante una semana con 250 cm³ de 2-metoxi-etanol y 1,5 cm³ de amina trietílica, entonces se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-0-(2-metoxi-etilo)-resérpico del P.F. 217-219° y
5. $[\alpha]_D^{26} = -24^\circ$ (cloroformo). Su hidrocioruro funde a 209-210°.

En forma análoga se obtiene:

- a) el éster n-propílico del ácido 18-epi-0(2-metoxi-etilo)-resérpico del P.F. 190-192° y $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (cloroformo), su sesquihidrato del hidrocioruro funde a 165-170° y
10. b) el éster etílico del ácido 18-epi-0(2-metoxi-etilo)-resérpico del P.F. 186-188° y $[\alpha]_D^{24} = -12^\circ$, su sesquihidrato del hidrocioruro funde a 175-181°.

15. Ejemplo 20.

- Una mezcla de 3,17 g de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 50 cm³ de buten-(2)-ol y 2 cm³ de amina trietílica se deja hervir durante 70 horas en una atmósfera de nitrógeno en el refrigerador al reflujo y la mezcla de reacción se elabora como indicado en el ejemplo 10.
20. Después de cristalizar de metanol se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-0-buten-(2)-ilo-resérpico del P.F. 212-213°.

25. Ejemplo - 21.

- La mezcla de 4,3 g de éster metílico del ácido 18-0(3-nitro-benzolsulfonil)-resérpico, 25 g de metanol ciclopropílico y 2 cm³ de amina trietílica se calienta agitando en un recipiente cerrado bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 1/2 días a 100°.
- 30.



La mezcla de reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disuelve en cloruro metilénico, la solución se lava primero con solución de carbonato sódico acuosa al 5%, des-

5. después con solución de sal común saturada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y bajo presión reducida se evapora hasta secar. El residuo aceitoso cristaliza de metanol acuoso y después de volver a recristalizar de metanol acuoso se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-0-ciclopropilometilo-resérpico del P.F. 225-227°.

En forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

15. a) el éster metílico del ácido 18-epi-0-ciclobutilometilo-resérpico del P.F. 218-220° (de benzol-ciclohexano) y $[\alpha]_D^{22} = -14^\circ$ (cloroformo), su hidrocloreuro funde a 205-210°.
- b) el éster metílico del ácido 18-epi-0-ciclopentilmetilo-resérpico del P.F. 227-230° (de benzol-ciclohexano) y $[\alpha]_D^{22} = -10^\circ$ (cloroformo), su mono-hidrato del hidrocloreuro funde a 195-200°.
20. c) el éster metílico del ácido 18-epi-0-ciclohexilmetilo-resérpico del P.F. 220-222° (de benzol-ciclohexano) y $[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$ (cloroformo) su hidrocloreuro funde a 205-215°.
25. d) el éster metílico del ácido 18-epi-0(3-ciclopentilopropilo)-resérpico, del P.F. 220-222° (de benzol-ciclohexano) y $[\alpha]_D^{22} = -10^\circ$ (cloroformo) su hidrocloreuro funde a 215-225°.

30. El éster metílico del ácido 18-0-



2516
(3-nitrobenzolsulfonil)-resérpico, empleado como producto de partida, se puede obtener como sigue:

- La mezcla de 4,14 g de éster metílico del ácido resérpico, 5,2 g de cloruro 3-nitrobenzolsulfonílico y 17 cm³ de piridina se dejan reposar durante 3 días a temperatura de ambiente y a continuación se vacía en 200 cm³ de agua de hielo. La mezcla acuosa se extrae dos veces con cloruro metilénico, el extracto se lava con solución de bicarbonato sódico fría y solución de sal común saturada, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro metilénico, la solución se filtra a través de una columna llena con tierra de infusorios y se evapora. Después de cristalizar el residuo de un volumen de metanol grande funde el éster metílico del ácido 18-O(3-nitro-benzolsulfonilo)-resérpico obtenido a 189-190°.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo - 22.

- A una solución, mantenida a 0°, de 1,1 g de éster metílico del ácido 18-epi-O-metilo-resérpico en 5 cm³ de cloruro metilénico se agregan en el plazo de 5 minutos, agitando 7,2 cm³ de una solución 0,36 molecular de ácido perbenzoico en cloroformo. Ahora se agita aún durante 20 minutos, a continuación se lava dos veces la solución con solución de carbonato sódico acuosa al 5% y después con solución de sal común saturada, se seca y se evapora. El residuo espumoso se disuelve en cloruro metilénico, se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio (neutro, actividad II-III), se lava con cloruro metilénico y se
- 20.
- 25.
- 30.



208516

- eluye con cloruro metilénico que primero contiene 0,5% después 1% de metanol. Los eluados se evaporan y al frotar el residuo con éster etílico del ácido acético húmedo se presenta cristalización. El monohidrato del N-óxido del éster metílico del ácido 18-epi-O-metilo-resérpico se cristaliza de una mezcla de cloruro metilénico y éster etílico del ácido acético húmedo y funde, después de previa sinterización, a 234-236°.
- 5.
10. Ejemplo - 23.
- Una mezcla de 6,34 g de éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 1,2 g de amina trietífica y 135 cm³ de n-hexanol se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno durante 114 horas a 120°. Continuadamente se evapora el disolvente bajo presión reducida, el residuo se mezcla con agua y la mezcla se vuelve a evaporar. El residuo así obtenido se recibe en cloruro metilénico, la solución se lava con solución de carbonato sódico acuosa al 5%, con agua y después con solución de sal común saturada, se seca y se evapora hasta secar. El residuo se frota en éster dietílico y el así obtenido éster metílico del ácido 18-epi-O-n-hexilo-resérpico se cristaliza de acetonitrilo; P.F. 219-221° $\left[\frac{25}{D} \right] = -13^\circ$ (cloroforno).
- 15.
- 20.
- 25.
30. Una suspensión de 0,5 g de la base obtenida y 50 cm³ de ácido clorhídrico 0,1-n se diluye con tanto metanol y algo de ácido clorhídrico al 5% hasta que todo esté disuelto. El disolvente se evapora ahora bajo presión reducida a una temperatura inferior



a 30°, la precipitación cristalina se filtra y se lava con agua fría. Se obtiene así el hemihidrato del hidrocioruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-n-hexilo-resérpico del P.F. 219-221°(descomposición).

5. En forma análoga se pueden obtener los siguientes compuestos:

a) el éster metílico del ácido 18-epi-0-butilo sec.-resérpico del P.F. 202-203° (de eter dietílico), su hidrocioruro funde a 220-222°.

10. b) el éster metílico del ácido 18-epi-0-n-heptilo-resérpico del P.F. 216-217° (de acetonitrilo), su hemihidrato del hidrocioruro funde a 216-219°.

c) el éster metílico del ácido 18-epi-0-n-octilo-resérpico del P.F. 192-193° de acetonitrilo y $\left[\alpha \right]_D^{23} = -11^\circ$ (cloroformo), su sesquihidrato del hidrocioruro funde a 210-211°(descomposición).

15. d) el éster metílico del ácido 18-epi-0-n-nonilo-resérpico del P.F. 184-185° (de acetonitrilo) y $\left[\alpha \right]_D^{25} = -9,5^\circ$ (cloroformo) su hemihidrato del hidrocioruro funde a 221,5-223°(descomposición).

20. Ejemplo - 24.

La mezcla de 4,75 g de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 0,9 g de amina trietífica 50 cm³ de 1,4-butandiol y 50 cm³ de dioxano se calienta durante 20 días en un recipiente cerrado en el baño María hirviendo. Seguidamente se evapora el dioxano bajo presión reducida, el líquido restante se vacía en una mezcla de 100 cm³ de solución de carbonato sódico acuosa al 5% y 200 cm³ de agua y el material orgánico se extrae con cloruro

25.

30.



262516

5. metilénico. El extracto se lava primero con solución de carbonato sódico acuosa, con agua y después con solución de sal común saturada, se seca y se evapora. El residuo da, después de frotar en éter dietílico y cristalizar de éster etílico del ácido acético y seguidamente de acetonitrilo, el éster metílico del ácido 18-epi-0-(4-hidroxi-butilo)-resérpico del P.F. 204-205° y $\left[\alpha \right]_D^{23} = -24^\circ$ (cloroformo).

10. A una solución de 0,49 g del compuesto obtenido en 20 cm³ de acetona se agregan 12,5 cm³ de ácido clorhídrico 0,1-n y la solución se concentra por evaporación a presión reducida. El aceite en bruto obtenido se agita y precipita varias veces con éter dietílico y el residuo se cristaliza de éster etílico del ácido acético. Se obtiene así el hemihidrato del hidrocioruro del éster metílico del ácido 18-epi-0(4-hidroxi-butilo)-resérpico del P.F. 203-207° (descomposición).

20. Según este mismo método se pueden obtener también los siguientes compuestos:

a) el éster metílico del ácido 18-epi-0(3-hidroxi-propilo)-resérpico del P.F. 225-226° (descomposición, de acetonitrilo) y $\left[\alpha \right]_D^{22} = -30^\circ$ (cloroformo) su hidrocioruro funde a 230-231,5°.

25. b) el éster metílico del ácido 18-epi-0(5-hidroxi-pentilo)-resérpico, del P.F. 205-206° (de acetonitrilo), su hidrocioruro funde a 180-186°.

Ejemplo - 25.

30. A una solución de 1,38 g del éster metílico del ácido 18-epi-0(2-hidroxietilo)-resérpico



26.516

- obtenido según el ejemplo 4 en 15 cm³ de piridina seca se agregan 1,5 cm³ de anhídrido del ácido acético y la mezcla de reacción se deja reposar bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche a temperatura de ambiente. Seguidamente se vacía en 40 cm³ de agua de hielo, se agrega cloruro metilénico y con amoniaco acuoso se pone alcalino. La fase orgánica se separa, se lava con amoniaco acuoso diluido, con agua y con solución de sal común saturada y se evapora. El
5. residuo se frota en éter dietílico, se filtra y se lava con éter. El éster metílico del ácido 18-epi-0(2-acetoxi-etilo)-resérpico obtenido funde, después de cristalizar de isopropanol con un reducido contenido en cloruro metilénico a 224-226° (descomposición)
10. $\left[\alpha \right]_D^{23} = -20,5^\circ$ (cloroformo).
15. Sometiendo la mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido y 15 cm³ de ácido clorhídrico 0,1-n al secado por congelación se obtiene el sesquihidrato del hidrocioruro del éster metílico del ácido 18-epi-0(2-acetoxi-etilo)-resérpico del P.F. 205-215°.
- 20.

Ejemplo - 26.

- A una solución enfriada en el baño de hielo de 2,29 g de éster metílico del ácido 18-epi-0(2-hidroxi-etilo)-resérpico en 15 cm³ de piridina
25. seca se agregan agitando 1,27 g de cloruro 3,4,5-trimetoxi-benzóico, se sigue agitando durante 15 minutos y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente. La solución roja obtenida se vacía seguidamente en 150 cm³ de agua, la
30. mezcla se extrae con cloruro metilénico, la fase orgá-



5. nica se lava primero con ácido clorhídrico al 2% y después con potasa cáustica al 2%, con agua y con solución de sal común saturada y el extracto se evapora. El residuo se frota con éter dietílico, se filtra el material sólido, se lava ulteriormente con éter y el éster metílico del ácido 18-epi-0-
10. $\left[2-(3,4,5\text{-trimetoxibenzoiloxi})\text{-etilo} \right]$ -resérpico obtenido se cristaliza dos veces de acetonitrilo y una vez de benzol-ciclohexano 2:1; P.F. 191-193° (descomposición).

Una suspensión de 0,65 g del compuesto obtenido en 10 cm³ de metanol se mezcla con ^{agitando} ácido clorhídrico etanólico, hasta que todo se haya disuelto y la solución se mantenga ácida. Se agregan
15. entonces aún 50 cm³ de éter dietílico, se enfría y rascando en la pared del recipiente se separa en forma cristalina el hidrocloreuro del éster metílico del ácido 18-epi-0- $\left[2-(3,4,5\text{-trimetoxibenzoiloxi})\text{-etilo} \right]$ -resérpico. Este se filtra, se lava con éter dietílico
20. y se seca P.F. 172-180° (descomposición).

Ejemplo - 27.

Una mezcla de 5,0 g de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 0,9 g de amina trietilica y 250 cm³ de 2-dimetilamino-etanol se calientan durante 7 días en un recipiente cerrado en el baño María hirviendo. Trabajando la mezcla de reacción como en el ejemplo 10 se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-0(2-dimetilamino-etilo)-resérpico, este funde después de recrystalizar de
25. benzol-ciclohexano 1:3 a 210-215° $\left[\alpha \right]_D^{25} = -26^\circ$
30.



(cloroformo).

268516

Ejemplo - 28.

5. La mezcla de 5,0 g de éster metílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 15 cm³ de amina trietífica y 160 cm³ de alcohol tetrahidrofurfurílico se calienta en un recipiente cerrado durante 13 días en el baño Maria hirviendo y seguidamente se elabora como descrito en el ejemplo 10. Se obtiene así el éster metílico del ácido 18-epi-0-tetrahidrofurfurilo-resérpico que, después de recrystallizar de éter dietílico y benzol-ciclohexano 1:3 funde a 210-212°; $[\alpha]_D^{25} = -19$ (cloroformo).

10. Una mezcla de 1,0 g del compuesto obtenido, 2,2, cm³ de ácido clorhídrico n y 30 cm³ de agua da, después del secado por congelación, el dihidrato del hidrocioruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-tetrahidrofurfurilo-resérpico del P.F. 185-190°.

Ejemplo 29.

20. Calentando la mezcla de 3,5 g de éster isopropílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 250 cm³ de isopropanol y 1,0 cm³ de amina trietífica durante 10 días, en un recipiente cerrado, en el baño Maria hirviendo y elaborando como descrito en el ejemplo 10, se obtiene el éster isopropílico del ácido 18-epi-0-isopropilo-resérpico del P.F. 186-190° (de éter dietílico)

25. $[\alpha]_D^{25} = +2$ (cloroformo).

30. 1,0 g del compuesto obtenido se disuelve en metanol, la solución se mezcla con una



203510

- 2460

mezcla de 2,3 cm³ de ácido clorhídrico n, 30 cm³ de agua y 10 cm³ de metanol y seguidamente se destila el metanol. Así cristaliza el dihidrato del hidrocloreuro del éster isopropílico del ácido 18-epi-0-isopropilo-resérpico del P.F. 205-210°.

5.

Ejemplo 30.

Una mezcla de 1,5 g de éster metílico del ácido 10-bromo-18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 0,32 cm³ de amina trietánica y 120 cm³ de metanol se calienta durante 19 días en un recipiente cerrado en el baño María hirviendo. La mezcla de reacción se elabora seguidamente como descrito en el ejemplo 10 y se obtiene el éster metílico del ácido 10-bromo-18-epi-0-metilo-resérpico del P.F. 155-160° (de benzociclohexano) $\left[\alpha \right]_D^{25} = -55^\circ$ (cloroformo).

10.

15.

Disolviendo 0,28 g de éster en 0,7 cm³ de ácido clorhídrico n y 25 cm³ de agua y sometiendo la solución al secado por congelación se obtiene el hidrocloreuro de la base de arriba del P.F. 210-215°.

20.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

A una solución de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico en 60 cm³ de ácido acético se agrega durante 10 minutos, agitando una solución de 0,25 cm³ de bromo en 28 cm³ de ácido acético, se agita aún durante 10 minutos y el valor pH de la mezcla de reacción se aumenta primeramente mediante adición de bicarbonato sódico a 5-6, seguidamente con amoníaco acuoso a 9,10. La precipitación obtenida

25.

30.



se filtra, se lava con agua y se disuelve en cloruro metilénico. La solución orgánica se lava entonces dos veces con solución de carbonato sódico al 5% y una vez con solución de sal común saturada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cristaliza primero de metanol y después de metanol-cloruro metilénico y se obtiene el éster metílico del ácido 10-bromo-18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico del P.F. 205-207°.

5.

10.

Ejemplo 31.

Calentando la mezcla de 2,2 g de éster n-propílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico 0,45 g de amina trietilica y 150 cm³ de n-pentanol en un recipiente cerrado durante 11 días en el baño María y elaborando la mezcla de reacción según las indicaciones en el ejemplo 10, se obtiene el éster n-propílico del ácido 18-epi-O-n-pentilo-resérpico. Este funde, después de recrystalizar dos veces de benzol-ciclohexano 1:4 respectivamente 1:3 a 208-212° [α]_D²³ -5° (cloroformo).

15.

20.

Al concentrar una solución de 0,7 g del compuesto de arriba en 1,5 cm³ de ácido clorhídrico concentrado, 11,5 cm³ de agua y 10 cm³ de metanol y ulterior secado por congelacion del residuo acuoso se obtiene el hidrocioruro del éster n-propílico del ácido 18-epi-O-n-pentilo-resérpico del P.F. 171-178°.

25.

Ejemplo - 32.

Una mezcla de 3,0 g de éster metílico del ácido 18-O(3-nitro-benzolsulfonil)-resérpico, 2,0 cm³ de amina trietilica y 2-ciclopenten-(1)-ilo-etanol

30.



- se calienta, como descrito en el ejemplo 10, durante 11 días; Después de elaborar la mezcla de reacción según el ejemplo 10 se obtiene un residuo marrón, gomoso, que solidifica en éter dietílico. Después de
5. cristalizar varias veces de acetonitrilo se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-0(2-ciclopenten(1)-ilo-etilo)-resérpico del P.F. 224-227°. Una solución de 0,15 g de la base obtenida en 20 cm³ de ácido clorhídrico 0,1-n y 20 cm³ de agua da, después de secar
10. por congelación, el correspondiente hidrocloruro del P.F. 204-205° (descomposición).

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

- A una mezcla de 20,7 g de éster
15. metílico del ácido resérpico y 31,5 cm³ de piridina se agregan 13,8 g de cloruro 3-nitro-benzolsulfónico, la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriando simultáneamente, y seguidamente se deja reposar durante 16 horas a 18°. Ahora se agregan
20. consecutivamente 165 cm³ de metanol 4,3 cm³ de ácido acético glacial y una solución de 7,3 g de rodanuro potásico en 7,3 cm³ de agua. Al rascar en la pared del recipiente se separa una precipitación cristalina que se filtra, se lava con metanol frío y se seca
25. bajo presión reducida a 60°. Se obtiene así el rodanuro del éster metílico del ácido 18-0(3-nitro-benzolsulfonil) resérpico del P.F. 190-215°.

- 31,0 g del rodanuro obtenido se agregan a una mezcla de 775 cm³ de metanol y 39 cm³ de agua,
30. la mezcla se deja hervir en el refrigerador al reflujo

260516



5. hasta que la sal se haya disuelto, se enfría a 50° y se mezcla con 5,25 g de amina trietífica. La mezcla se agita durante 45 minutos a 35°, se enfría a 10° y se filtra. El residuo sólido se lava con metanol-agua, frío, 1:1, se seca a 60° bajo presión reducida y el éster metílico del ácido 18-0(3-nitro-benzolsulfonil)-resérpico obtenido se cristaliza de un volumen grande de metanol P.F. 189-190°.

Ejemplo - 33.

10. La mezcla de 4,0 g de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 2 cm³ de amina trietífica y 10 cm³ de alcohol 3-fenilalílico se calienta en un recipiente cerrado, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 25 días en el baño

15. Maria hirviendo y seguidamente se elabora como indicado en el ejemplo 10. El aceite residual solidifica en éter de petróleo. Después de filtrar la parte sólida y cristalizar de acetonitrilo se obtiene el éster metílico del ácido 18-epi-0(3-fenil-alílico)-resérpico

20. del P.F. 241-243°. Su hidrocioruro, obtenido según los métodos antes descritos, funde a 188-192°.

Ejemplo - 34.

25. Una mezcla de 5,0 g de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 2,0 cm³ de amina trietífica y 34 cm³ de alcohol propargílico, recién destilado, se dejan hervir bajo nitrógeno en el refrigerador al reflujo durante 22 horas. Seguidamente se elabora la mezcla de reacción como descrito en el ejemplo 10 y se obtiene un residuo

30. gomoso. Este se frota en éter de petróleo, la parte



- sólida se filtra, se vuelve a agitar en éster etílico del ácido acético caliente, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta secar. El residuo se frota nuevamente con éter de petróleo, el material sólido se disuelve entonces en 20 cm³ de acetona caliente y la solución se deja reposar durante 4 días a temperatura de ambiente. Cristaliza así el éster metílico del ácido 18-epi-0-propargilo-resérpico obtenido, este funde, después de volver a recrystalizar de acetona, a 232-233°. Su hidrocioruro, obtenido por secado por congelación; funde a 218-220° (descomposición).
- 5.
- 10.

Ejemplo - 35.

- La mezcla de 5,0 g de éster metílico del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 2,5 cm³ de amina trietífica y 38,7 g de 3-metilomercaptoetanol se calienta en un recipiente cerrado bajo nitrógeno durante 14 días en el baño María hirviendo. Elaborando la mezcla de reacción según las indicaciones en el ejemplo 10, obtiene un polvo marrón. Este se cristaliza en acetonitrilo las partes separadas se filtran y la lejía madre se evapora hasta secar. El residuo gomoso obtenido se recibe en cloruro metilénico y la solución se cromatografía en 62 g de óxido de aluminio (Woelm neutro, actividad II-III). El éster metílico del ácido 18-epi-0(2-metilomercaptoetilo)-resérpico, obtenido después de la elución, funde, después de recrystalizar varias veces de acetonitrilo, a 251-245° (descomposición).
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo - 36.

30. Una mezcla de 5,0 g de éster metílico



- del ácido 18-0(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico, 2 cm³ de amina trietífica y 60 cm³ de ciclohexanol se calienta en un recipiente cerrado, enjuagado con nitrógeno, durante 8 días en el baño Maria hirviendo. La
5. mezcla de reacción, elaborada análogamente a las indicaciones del ejemplo 10, de un aceite que, introduciendo y agitando en éter de petróleo, solidifica parcialmente. Las partes sólidas se filtran y el filtrado se deja reposar presentándose así cristali-
10. zación. La precipitación se filtra y se cristaliza de etanol. Se obtiene así el éster metílico del ácido 18-epi-0-ciclohexilo-resérpico del P.F. 221-223°. Su hidrocioruro, obtenido según los métodos antes mencionados, funde a 209-212°.
15. Ejemplo - 37.
- Una mezcla de 5,0 g de éster 2-metoxi etílico del ácido 18-0(3-nitro-benzolsulfonil)-resérpico, 1,7 cm³ de amina trietífica y 125 cm³ de 2-dimetilamino-etanol se calienta en un recipiente cerrado
20. durante 3 días en el baño Maria 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 acuosa al 5% y una vez con solución de sal común
25. saturada, se filtra a través de tierra de infusorios y se evapora. El residuo es disuelto en 20 cm³ de benzol y se cromatografía la solución en 25 g de óxido de aluminio (Woelm neutro, actividad II-III). Se eluye con benzol, benzol con 10% de cloruro metilénico, cloruro metilénico, y cloruro metilénico con
- 30.



201516

5. 5% de metanol, se reúnen los eluados a partir del 2° eluado benzolico y se evapora. Después de volver a cromatografiar en 25 g de óxido de aluminio de la clase de arriba, elución con cloruro metilénico conteniendo 0,5% respectivamente 0,2% de metanol y concentración por evaporación de los eluados, se obtiene el deseado éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0-(2-dimetilamino-etilo)-resérpico que, después de cristalizar de éter dietílico y seguidamente de éster etílico del ácido acético, funde a 190-192° $[\alpha]_D^{24} = -16^\circ$. (cloroformo).

10. Una solución de 0,125 g del compuesto obtenido en 0,55 cm³ de ácido clorhídrico n y 8 cm³ de agua da, después del secado por congelación y ulterior secado adicional en vacío a temperatura de ambiente, el hidrocloreuro muy higroscópico del P.F. 178-186°.

Ejemplo - 38.

20. La mezcla de 4,5 g de éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-0(3-nitro-benzolsulfonil)-resérpico, 1,5 cm³ de amina trietílica y 100 cm³ de 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol se calienta en un recipiente cerrado durante 2 días en el baño María hirviendo y seguidamente se evapora la solución de reacción bajo presión reducida. El residuo se recibe en cloruro metilénico, la solución se lava primero con solución de carbonato sódico acuosa al 5% y después con solución de sal común saturada, se filtra a través de una capa de tierra de infusorios de unos 2,5 cm de espesor y el filtrado se evapora. El aceite residual se disuelve en 10 cm³
- 25.
- 30.

20510



- de benzol, la solución se cromatografía en 20 g de óxido de aluminio (Woelm neutro, actividad II-III), se eluye con benzol-ciclohexano 1:1, benzol y cloruro metilénico, los eluados se evaporan y el residuo se
5. cristaliza varias veces de éter dietílico-éter de petróleo. Se obtiene así el éster 2-metoxi-etílico del ácido 18-epi-0 [2-(2-metoxi-etoxi)-etilo]-resérpico del P.F. 128-130° [α_D^{25}] = -14° (cloroformo). Su monohidrato del hidrocioruro se obtiene mediante
10. secado por congelación de una solución de 0,225 g de la base de arriba en 0,5 cm³ de ácido clorhídrico n y 10 cm³ de agua, éste funde a 83-87°,

Ejemplo - 39.

- Una mezcla de 2,0 g de éster metílico del ácido 18-0-metanosulfonil-resérpico, 0,5 g
15. de amina trietífica y 120 cm³ de n-butanol se calienta en un recipiente cerrado, bajo nitrógeno, durante 20 días en el baño Maria hirviendo. La mezcla de reacción de evapora entonces bajo presión reducida, el
20. 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
25. bajo presión reducida. El residuo se disuelve en benzol caliente, la solución se filtra, el filtrado se aclara con carbón activo, se diluye después del filtrado con ciclohexano y se enfría. Se separa el éster metílico del ácido 18-epi-0-n-butilo-resérpico en forma cristalina P.F. 224-226° (descomposición)

30. [α_D^{25}] = -18° (cloroformo)

26516



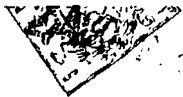
El producto obtenido es idéntico al del ejemplo 1.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5. A una solución enfriada en el baño de hielo de 6 g de éster metílico del ácido resérpico en 105 cm³ de piridina se agrega la solución de 2,12 g de cloruro metanosulfónico en 45 cm³ de piridina y la mezcla se deja reposar durante 3 días a temperatura de ambiente. Seguidamente se diluye con 750 cm³ de solución de bicarbonato sódico acuosa al 2,5% y el éster metílico del ácido 18-O-metanosulfonil-resérpico precipitado se cristaliza de metanol-cloruro metilénico P.F. 244-245°.
- 10.

15. Ejemplo 40.

- La mezcla de 3,17 g de éster etílico del ácido 18-O(4-bromo-benzolsulfonil)-resérpico y 200 cm³ de metanol se calienta en un recipiente cerrado enjuagado con nitrógeno, agitando durante 45 -
20. horas en el baño María hirviendo. Seguidamente se evapora el metanol en exceso bajo presión reducida, el residuo se disuelve en cloruro metilénico, la solución se lava primero con solución de carbonato sódico al 5% y después con solución de sal común saturada, se seca y se evapora.
25. El residuo cristaliza al frotarle con éter dietílico. Después de enfriar la suspensión etérea se filtra el material cristalino y de esta manera se obtiene el éster etílico del ácido 18-epi-O-metilo-resérpico en bruto, marrón claro. Este da, después de cristalizar
30. de isopropanol, bajo empleo de carbón activo, el ma-



terial puro incoloro del P.F. 195-198. Es idéntico el producto obtenido según el ejemplo 13.

Ejemplo 41.

5. Los nuevos ésteres del ácido 18 α -hidroxi-3-epi-alloyohimban-16 β -carbónico se pueden utilizar para la obtención de preparados de aplicación farmacológica. 20.000 tabletas con un contenido de 0,0005 g de hidroclouro del éster etílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico por tableta pueden

10. preparar como sigue:

COMPONENTES:

	Hidroclouro del éster etílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico	10,0 g
	Lactosa(secada según el procedimiento de rociado)	2675,0 g
15.	Fécula de maíz	300,0 g
	Estearato de magnesio	15,0 g

20. El material activo mencionado se mezcla y frota con la fécula de maiz, la mezcla se pasa a través de un tamiz n°60 previamente espolvoreado con lactosa, la restante lactosa y el estearato de magnesio se pasan por un tamiz N° 20. Seguidamente se mezclan todos los componentes durante 20 minutos y se prensan tabletas de 0,15 g con el punzón cóncavo de 9/32 pulgadas.

25. Ejemplo - 42.

30. Tabletatas con un contenido de 0,001 g de hidroclouro del éster metílico del ácido 18-epi-0-n-butilo-resérpico como substancia activa se pueden obtener según el siguiente método:

Componentes para 11.000 tabletas:

269516



Hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-n-butilo-resérpico	11,0 g
Lactosa	1548,25 g
Fécula de maiz	82,50 g
Estearato de magnesio	8,25 g

5. La sustancia activa mencionada se mezcla y frota con la fécula de maiz y el estearato de magnesio se mezcla con la lactosa. Seguidamente se agita todo a través de un tamiz N°30, se mezcla durante 30 minutos y la mezcla se prensa a tabletas de 0,15 g con un punzón cóncavo de 9/32 pulgadas.

10.

Ejemplo - 43.

Tabletas con un contenido de 0,0005 g de hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-epi-0(2-metoxi-etilo)-resérpico como materia activa se prepara como sigue:

15.

Componentes para 3000 tabletas:

Hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-epi-0(2-metoxi-etilo)-resérpico	1,50 g
Lactosa	423,75 g
Fécula de maiz	2,25 g
Estearato de magnesio	2,25 g

20.

El material activo de arriba se frota junto con la fécula, la lactosa se mezcla con el estearato de magnesio y todos los componentes se pasan juntos a través de un tamiz n° 30. Las partes tamizadas se mezclan a continuación durante 30 minutos y la mezcla se prensa a tabletas de 0,15 g con el punzon cóncavo de 9/32 pulgadas.

25.

Ejemplo - 44.

30.

120 cm³ de una solución inyectable con un contenido de 0,005 g/cm³ de hidrocloruro del



262516

éster etílico del ácido 18-epi-0-metilo-resérpico se obtiene como sigue:

Hidrocloruro del éster etílico del

ácido 18-epi-0-metilo-resérpico 0,600 g

5. Acetato sódico anhidro 0,720 g

Acido acético glacial 0,510 g

Tetraacetato de diamina etílica de hierro III 0,012 g

Tiourea 0,120 g

Agua para inyección ad 120,000 g

10. Los componentes, con excepción del material activo se disuelven en 100 cm³ de agua, seguidamente se deja perlar nitrógeno a través de la solución y se agrega el material activo arriba mencionado. Después de haber completado el con agua, el

15. volumen de la solución a 120 cm³ se filtra, se llenan ampollas de cristal con 5 cm³ de filtrado cada una y seguidamente se esterilizan las ampollas cerradas, durante 30 minutos a 110°.

Ejemplo - 45.

20. Una solución de inyección con un contenido de 0,005 g/cm³ de hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-n-butilo-resérpico como materia activa se prepara como sigue:

Componente para 3000 cm³:

25. Hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-epi-0-n-butilo-resérpico 15,0 g

Cloruro sódico 24,6 g

Tiourea 3,0 g

Agua para inyección ad 3000,0 cm³

30. A través de 3500 cm³ de agua hirviendo se deja perlar nitrógeno durante 15 minutos y seguida-

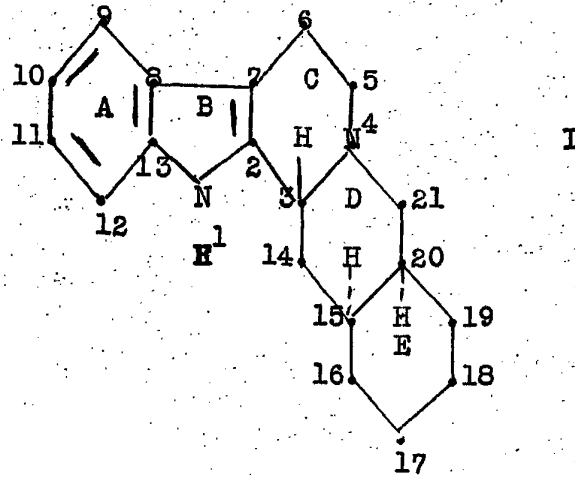
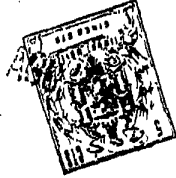


mente se agregar los componentes sólidos a 2800 cm³ del agua caliente así tratada. Después de enfriar se completa el volumen de la solución con agua a 3000 cm³, la solución se filtra a través de un filtro de cristal y cada 2,2, cm³ del filtrado se llena en ampollas de cristal enjuagadas con nitrógeno. Estas se esterilizan después de cerradas durante 30 minutos a 115,5°.

N O T A

10. 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 se refiere a las Solicitudes de Patente presentadas en EE.UU de América, con fecha de 2 de agosto de 1960 bajo el n° 46911, de 5 de diciembre de 1960, n° 74490, de 16 de mayo de 1961, n° 110.320, 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 invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ETHERES NUEVOS"; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1°.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres, del ácido 17 α -R-18 α -hidroxi-3-epi-alloyohimban-16 β -carbónico, eterizado en la posición 18 con alcoholes de carácter alifático con el núcleo de la fórmula I
- 30.

200510

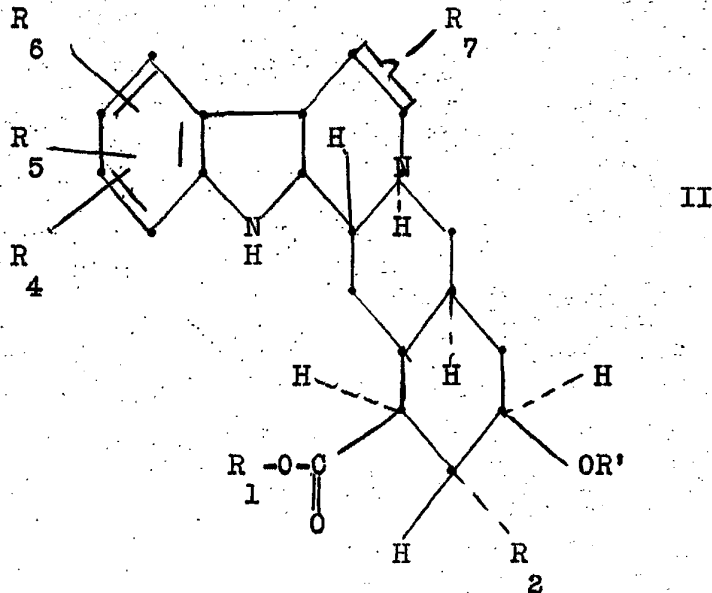


5. donde R está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, sus N-óxidos y sales de estos compuestos con la condición de que en los ésteres metílicos del ácido 18-epi-0-alkilo-resérpico, o sus sales, el resto alquílico ligado con el átomo 18-0 contenga más de 5 átomos de carbono, caracterizado, porque el éster del ácido 17 α -R-18 β -hidroxi-3-epi-alloyohimbam-16 β -carbónico, esterizado en la posición 18 con ácidos sulfónicos orgánicos, donde R tiene el significado de
10. arriba, los N-óxidos o las sales de estos compuestos se someten a la alcoholólisis con alcanoles de caracter alifático y, si se desea y es necesario, las aminas terciarias obtenidas se transforman en los N-óxidos y/o las bases obtenidas en sus sales ó los N-óxidos
- 15; obtenidos en las aminas terciarias y/o las sales



obtenidas en los compuestos libres.

2°.- Procedimiento según la reivindicación 1°, caracterizado porque como material de partida se emplean los compuestos de la fórmula II



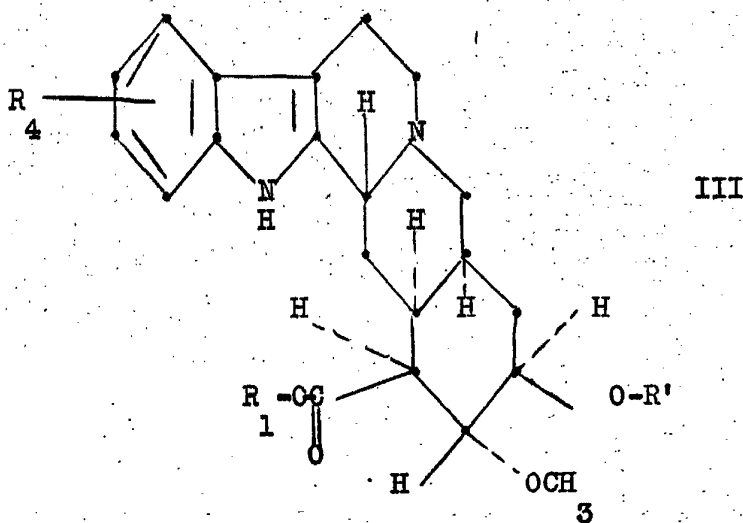
5. sus N-óxidos ó las sales de estos compuestos, donde R significa un resto hidrocarburo de caracter alifático sin sustituir o sustituido, R₁ está por hidrógeno, alcoxi bajo o ciano, R₂ hasta R₄, cada uno, un átomo de hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático, un grupo hidroxílico eterizado o esterizado, un grupo mercapto eterizado, un grupo nitro-, amino- y/o halogeno-alquilo bajo pudiendo dos de los restos R₄ hasta R₆, en posiciones adyacentes, significar juntos
- 10.



también alquileo bajo-dioxi, R en una de las posi-
ciones 5 ó 6 representa hidrógeno o un resto de
alquilo bajo y R' está por un resto acílico de un
ácido sulfónico orgánico.

5.

3°.- Procedimiento según las reivin-
dicaciones 1 y 2 caracterizado porque como material
de partida se emplean los compuestos de la fórmula
III



10.

o sus sales de adición de ácido, donde R está
por el resto $-(C H_n)_n-H$ en el que n representa una
cifra de 1-7 R significa alcoxi con 1-4 átomos de
carbono y R' esta por el resto acílico de un ácido
sulfónico orgánico.

4°.- Procedimiento según las rei-



262516

5. vindicaciones 1-3 caracterizado, porque como material de partida se emplean los compuestos de la fórmula III mostrada en la reivindicación 3, donde R está por el resto $-(C H_{x 2x})_0 - (C H_{y 2y}) - H$ en el que "y" representa una cifra de 1-4 y "x" 2 ó 3, estando los átomos de oxígeno adyacentes al grupo $-(C H_{x 2x})_0$ separados por lo menos por 2 átomos de carbono y R y R' tienen el significado señalado en la reivindicación 3.

10. 5°.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-4 caracterizados porque como material de partida se emplean aquellos compuestos de la fórmula II ó III donde el grupo sulfonílico contenido en el resto R' está ligado por un resto hidrocarburo.

15. 6°.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-5 caracterizado, porque como material de partida se emplean compuestos de la fórmula II ó III donde R' está por un resto de alcano bajo o benzolsulfonílico.

20. 7°.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-6 caracterizado, porque como material de partida se emplean compuestos de las fórmulas II ó III donde R' está por un resto nitro-ó halogeno-benzolsulfonílico.

25. 8°.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-7 caracterizado, porque la alcoholisis se efectúa con alcoholes de la fórmula $H-(C H_m)_{2m} - OH$, donde "m" representa una cifra de 1-7.

269516



- 9°.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-3 y 5-7 caracterizado, porque la alcoholisis se efectua con alcoholes de la fórmula $\text{HO}-(\text{C H})_m-\text{OH}$ ó $\text{H}-(\text{C H})_y-\text{O}-(\text{C H})_x-\text{OH}$ donde "m" significa una cifra de 2-7 "y" una de 1-4 y "x" 2 ó 3, estando los átomos de oxígeno adyacentes al grupo $-(\text{C H})_m-(\text{C H})_x$ separados por lo menos por 2 átomos de carbono.
10. 10°.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-9 caracterizado, porque la alcoholisis se efectua en presencia de un catalizador.
- 11°.- Procedimiento según las reivindicaciones 10 caracterizado, porque como catalizador se emplea una base de fuerza media.
15. 12°.- Procedimiento según las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado, porque como catalizador se emplea una amina de tri-alquilo bajo.
20. 13°.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-12 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.
25. 14°.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-13 caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectuan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o se emplean en forma de sus N-óxidos
- 30.

269516 - 2



y/o sales.

5. 15°.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-14 caracterizado porque en los compuestos obtenidos dentro del margen de los productos finales, se introducen sustituyentes según metos conocidos se modifican intercambian o sustituyen por hidrógeno.

10. 16°.- Procedimiento, según la reivindicación 15 caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos hidroxílicos libres se esterizan mediante reacción con derivados del ácido carbónico reaccionable funcionalmente modificados.

15. 17°.- Procedimiento para la obtención de éteres nuevos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de sesenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid. - 2 AGO. 1961

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO