

279152

P - 23.132

A 64583-Case 18933 LH (LJR)



279152

18 SEP. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 12 de Julio de 1.962, con el Núm. 279.152

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Berdan Avenue, Township of Wayne, New Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE 17-OXO-YOHIMBANO O ALOYOHIMBANO"

Este invento se refiere a derivados 17-oxoyohimbano o aloyohimbano que tienen un grupo metileno sustituido en la posición 16 o 18 del anillo E, dicho grupo metileno de la fórmula

5



donde Y es OH,OR,OC-R , OC-Arilo, SR, una amina primaria o secundaria donde R es un grupo alcoholo bajo y el grupo arilo es un radical fenilo o naftilo, con la condición de que, cuando el grupo metileno sustituido está en la posición 16, el hidrógeno C₂₀ tiene la configuración alfa, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los

10

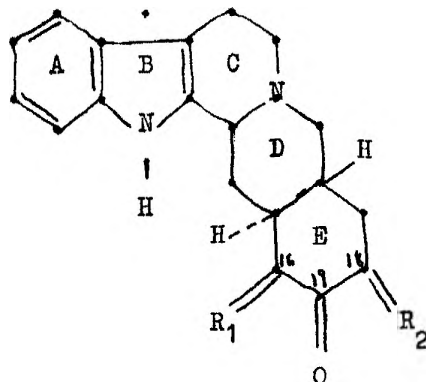
279152



mismos.

De un modo más particular, este invento se refiere a nuevos derivados 16 - o 18- metileno sustituidos de 17-cetoyohimbo-alcaloides que pueden representarse por la fórmula general:

5



10

15

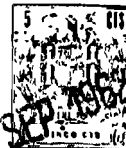
20

25

30

donde R_1 y R_2 son hidroximetileno, alcoximetileno bajo, alcoholitio-
 metileno bajo, aroiloximetileno, aminometileno primario, o amino-
 metileno secundario; con la condición de que, cuando R_2 tiene la
 significación dada arriba, R_1 es dihidrógeno y con la condición
 adicional de que, cuando R_1 tiene la significación anterior, R_2
 es dihidrógeno y el hidrógeno C_{20} tiene la configuración alfa. Se
 consideran sustituyentes alcoxi bajo y alcoholitio bajos conve-
 nientes en el presente invento los que tienen de uno a seis ato-
 mos de carbono, prefiriéndose metilo y etilo. Son grupos aroilo-
 xi convenientes que se consideran incluidos en el presente in-
 vento, por ejemplo: benzoiloxi, 3,4,5-trimetoxibenzoiloxi, alfa-
 naftoiloxi, 3,4,5-trimetoxicinamoiloxi, etc. Entre los sustituyentes amina primaria adecuados que se incluyen en el presente invento están por ejemplo, metilamino, etilamino, isopropilamino, isobutilamina, anilino, alfa-naftilamino, y análogos. Se incluyen dentro del presente invento como sustituyentes amina secundaria

279152



adecuados por ejemplo los siguientes: dimetilamina, dietilamino, pirrolidono, morfolino, 4-metil-piperazino y análogos.

De acuerdo con este invento se proporciona un procedimiento para producir derivados 17-oxoyohimbanos o aloyohimbanos que tienen un grupo metileno sustituido en posición 16 o 18 del anillo E, dicho grupo metileno de fórmula



donde Y es OH, OC-R, OC-Arilo, SR, una amina primaria o secundaria donde R es un grupo alcohilo bajo y el grupo arilo es un radical fenilo o naftilo, con la condición de que, cuando el grupo metileno sustituido está en la posición 16, el hidrógeno C₂O tiene la configuración alfa, y las sales farmacéuticas aceptables de los mismos, caracterizado por

(a) condensar una yohimban-17-ona o aloyohimban-17-ona con un formiato de alcohilo bajo en presencia de un reactivo de condensación de tipo Claisen para formar el correspondiente derivado 16- y/o 18-hidroximetileno (donde Y es OH).

(b) y, si se desea condensar el derivado hidroximetileno así formado como sigue

(1) un alcohol bajo (ROH) o alcohol (bajo) mercaptón

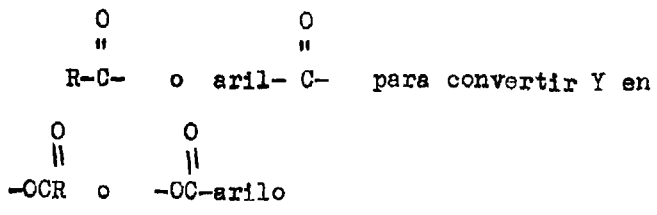
(RSH) en presencia de un catalizador ácido para convertir Y en OR o -SR

(2) una amina primaria o secundaria para convertir Y en un radical amina primaria o secundario

(3) un grupo capaz de proporcionar el radical

18 SEP 1944
U.S. PATENT OFFICE
DIVISION OF PATENT AND TRADEMARKS

279152



5

(c) y, además, si se desea formar las sales por adición de ácido de los compuestos anteriores.

El invento abarca también las sales por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, útiles de estos nuevos derivados. Son sales por adición de ácido típicas los hidroclo-
10 hidrobromuros, sulfatos etc.

Los nuevos compuestos del presente invento son, en general, sólidos cristalinos de color variable entre canela y blanco, cuyas bases libres son solubles en disolventes orgánicos tal como alca-
15 noles bajo, cloroformo, dimetilformamida, dioxano, piridina y análogos; y cuyas sales son solubles en disolventes polares tal como agua y alcoholes bajos.

Los nuevos compuestos del presente invento son agentes hipoten-
20 sivos valiosos de poca toxicidad y pueden administrarse por vía oral o parenteral. Se ha encontrado que, cuando se administra de este modo, manifiestan una acción hipotensiva en cantidades comprendidas entre 25, aproximadamente, y 350 miligramos, aproximadamente, por kilogramo de peso corporal. Además, algunos de los nue-
25 vos compuestos del presente invento son también útiles como agentes anorexigénicos y se ha encontrado que presentan acción tran-
quilizante.

Los nuevos compuestos del presente invento pueden prepararse a partir de yohimbran-17-ona y aloyohimban-17-ona, que son co-
30 nocidos ya en esta especialidad. La yohimban-17-ona ha sido descrita por Witkop, Ann. 554, 83 (1943), y la aloyohimban 17-ona, por

279152 18



LeHir y col., Bull. soc. chim. 10, 27 (1953). La primera fase en la síntesis de los nuevos compuestos del presente invento consiste en la formilación de un anillo E de ceto yohimbo-alcaloide apropiado, con un formiato de alcohol bajo, tal como formiato de metilo, en presencia de una base adecuada tal como un alóxido de metal-
5 alcalino, hidruro sódico, sodamina, etc. Cuando se trata de este modo la yohimban-17-ona, se obtiene 18-hidroximetileno-yohimban-17-ona con buen rendimiento. Cuando se trata aloyohimbau-17-ona de este modo se obtiene una mezcla de 16-hidroximetilenoaloyohimbano-
10 17-ona y 18-hidroximetileno-aloyohimbano-17-ona, cuya mezcla puede separarse en sus componentes por procedimiento de separación clásicos.

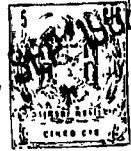
Los productos intermedios de hidroximetileno arriba descritos pueden tratarse con un alcohol o alcohol (bajo) mercaptano apropiados, en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-tolueno-
15 sulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, o análogo, para dar los correspondientes derivados alcoximetileno bajos o alcoholmetileno bajos de los 17-cetoyohimbo-alcaloides. El método preferido consiste en tratar el producto intermedio hidroximetileno con un alcohol bajo o alcoholmercaptano bajo en presencia de ácido acético
20 glacial y sulfato magnésicoanhidro.

Los productos intermedios de hidroximetileno arriba descritos pueden tratarse con una amina primaria o secundaria apropiadas a temperaturas comprendidas entre 50° y 100° C. durante períodos de tiempo comprendidos entre media hora y cinco horas, con
25 lo cual se obtienen fácilmente los correspondientes derivados aminometileno primario o aminometileno secundario de los 17-cetoyohimbo-alcaloides.

Los productos intermedios de hidroximetileno arriba descritos pueden acilarse fácilmente por tratamiento con un haluro de
30

279152

18



ácido, tal como cloruro de benzoilo o con un anhídrido de ácido, tal como anhídrido 3,4,5-trimetóxico, en presencia de un aceptor de ácido, tal como piridina, trietilamina, etc.

5 Los nuevos compuestos del presente invento pueden usarse como tales, pero se usan preferiblemente en forma de sus sales por adición de ácido, no tóxicas, que pueden prepararse fácilmente por tratamiento con un equivalente de un ácido tal como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, etc.

10 El invento se describirá con mayor detalle mediante varios ejemplos específicos que se dan a continuación.

EJEMPLO I

Preparación de 18-hidroxi metileno yohimban-17-ona

15 Sobre una mezcla enfriada de 10,0 gr. de yohimban-17-ona, 10,0 gr. de metóxido de sodio, y 300 ml. de benceno secado con sodio, se añadieron 14 ml. de formiato de etilo. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas y se agregó sobre una mezcla de 300 gr. de hielo y 200 ml. de agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con tres porciones de 100 ml. de hidróxido sódico 0,1 N. Los lavados alcalinos y la capa acuosa
20 se reunieron y se neutralizaron en frío con ácido acético. La filtración dió 9,4 gr. de 18-hidroxi metileno-yohimban-17-ona, semihidrato, en forma de cristales color canela, p.f. 140-147°C. Por reposo en frío durante la noche las agua madres dieron 1,8 gr. más
25 de cristales. La recristalización de metanol dio agujas que sinetizaban formando un vidrio a 145-148°C., p.f. 207-210°C. (desc.).

279152



EJEMPLO II

Preparación de 18-hidroximetileno-yohimban-17-ona

Una mezcla de 5,0 gr. de yohimban-17-ona 5,0 gr. de metóxido
5 de sodio, 150 ml. de dioxano seco, libre de peróxido, y 7,0 ml.
de formiato de etilo se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno
durante 21 horas. La mezcla se neutralizó con ácido acético y se con-
centró casi a sequedad. El residuo se cristalizó de metanol acuoso
para dar 5,3 gr. de 18-hidroximetileno-yohimban-17-ona, semihidrato,
10 en forma de cristales color canela, que sinterizaban formando un vi-
drio a 145-154° C., p. f. 207-210°C. (desc.).

EJEMPLO III

Preparación de 18-benzoiloximetileno-yohimban-17-ona

15 Una mezcla de 0,331 gr. de 18-hidroximetileno-yohimban-17-ona
y 0,202 gr. de trietilamina en 15 ml. de cloroformo se enfrió y se
añadió 0,141 gr. de cloruro de benzoilo. La solución resultante se
agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reac-
ción se lavó con agua y carbonato sódico saturado, se secó sobre
20 sulfato magnésico, y se evaporó a presión reducida dando 0,500 gr.
de vidrio color naranja. Varias recristalizaciones de alcohol etí-
lico dieron microcristales naranja de 18-benzoiloximetileno-yohimba-
no-17-ona, hidrato, p.f. 216-219°C. (desc.).

EJEMPLO IV

Preparación de 18-isobutoximetileno-yohimbano-17-ona

25 Una mezcla de 0,331 gr. de 18-hidroximetileno-yohimbano-17-ona
5,0 ml. de alcohol isobutílico redestilado, 5,0 ml. de ácido acético
30 glacial y 1,0 gr. de sulfato magnésico anhidro se agitó a temperatura

279152 18 SEP



ambiente durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se agregó sobre 50 ml. de hidróxido sódico 4N frío y se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato y se concentró bajo presión reducida dando un vidrio (0,204 gr.). Este vidrio se cristalizó de acetona acuosa dando 0,142 gr. de 18-isobutoximetileno-yohimbano-17-ona, sesquihidrato, en forma de agujas de color canela, p.f. 119-123°C. Secando sobre pentóxido de fósforo resultó la sustancia anhidra p.f. 176-182° C. (desc.).

5

EJEMPLO V

10

Preparación de 18-isobutilaminoetilenoyohimbano-17-ona

Una mezcla de 2,0 gr. de 18-hidroximetileno-yohimbano-17-ona, 1,5 ml. de isobutilamina, y 30 ml. de etanol se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de reposo durante la noche, la solución se trató con carbón activado, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando un vidrio pardo. Este vidrio se trituró con 100 ml. de éter dando 1,42 gr. de 18-isobutilaminometileno-yohimbano-17-ona, conteniendo 1/4 moles de agua de cristalización, en forma de cristales color canela, p.f. 210-220°C (desc.). La recristalización de etanol acuosa con ayuda de carbón activado dió agujas amarillo-pálido higroscópicas, p.f. 222-226°C (desc.).

15

20

EJEMPLO VI

Preparación de 18-anilinoetilenoyohimbano-17-ona

25

Una mezcla de 2,63 gr. de 18-hidroximetileno-yohimbano-17-ona 0,90 ml. de anilina, y 40 ml. de etanol se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró dando 2,55 gr. de 18-anilinoetilenoyohimbano-17-ona conteniendo 1/4 moles de agua de cristalización en forma de cristales amarillos, p.f. 305 - 310°C. (desc.). La recristalización de N,N-dimetilformamida dió cristales amarillos p.f. 303-307°C. (desc.).

30

18 SEP 1961
CINCO CTS

EJEMPLO VII

279152

Preparación de 18-n - butiltiomtilenoyohimbano-17-ona

5 Sobre una mezcla de 0,663 gr. de 18-hidroximetilenoyohimban-
no-17-ona 2,0 gr. de sulfato magnésico y 5,0 ml. de 1-butanotiol
se añadieron 10 ml. de ácido acético. La mezcla se agitó a tempera-
tura ambiente durante 20 horas y se filtró. El filtrado se repar-
tió entre 50 ml. de cloroformo y 100 ml. de hidróxido sódico 4N.
Después de nuevas extracciones con cloroformo, se secaron las ca-
10 pas orgánicas reunidas sobre sulfato magnésico y se concentraron
dando 0,660 gr. de cristales color blanco sucio, de 18-n-butiltio-
metilenoyohimbano-17-ona. La recristalización de acetona dió cris-
tales incoloros, p.f. 219-222°C. (desc.).

EJEMPLO VIII

15

Preparación de 18-pirrolidinometilenoyohimbano-17-ona

Una mezcla de 2,0 gr. de 18-hidroximetilenoyohimbano -17-ona
y 1,5 ml. de pirrolidina destilada en 30 ml. de etanol absoluto
se calentó a reflujo durante dos horas y media. Enfriando y filtran-
20 do se obtuvieron 1,49 gr. de 18-pirrolidinometilenoyohimbano-17-
ona, en forma de cristales amarillos, p.f. 306-309°C (desc.). (in-
troduciendo en un baño de aceite precalentado a 150°). La reocris-
talización de etanol absoluto con ayuda de carbón activado dió cris-
25 tales amarillos, p.f. 308-309°C. (desc.) (introduciendo en un baño
de aceite precalentado a 305° C.).

La presente solicitud que corresponde a la presentada en
los Estados Unidos de América, con fecha 5 de Diciembre de 1.961,
bajo el Número 157.251, se acoge a los beneficios del artículo 51
30 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A

279152

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para producir derivados de 17-oxo-yohimbano o aloyohimbano, que tienen un grupo metileno sustituido en la posición 16 o 18 del anillo E, siendo dicho grupo metileno de la fórmula

10



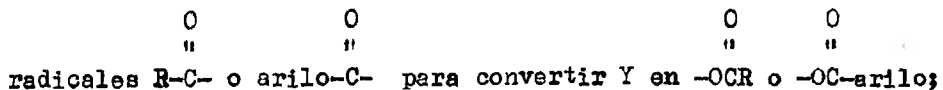
15

en la cual Y es OH, OR, OC-R, OC-arilo, SR, una amina primaria o secundaria, en la cual R es un grupo alcoholo inferior y el grupo arilo es un radical fenilo o naftilo con la condición de que cuando el grupo metileno sustituido está en la posición 16, el hidrógeno del C₂₀ tiene la configuración alfa, y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque (a) se condensa una yohimbano-17-ona o aloyohimban-17-ona con un formiato de alcoholo inferior en presencia de un reactivo de condensación del tipo Claisen para formar el correspondiente derivado 16- y/o 18-hidroximetileno (en el cual Y es OH) y (b) si se desea, se condensa el derivado hidroximetileno así formado, de la manera inferior (RSH) en presencia de un catalizador ácido para convertir Y en -OR o -SR;

20

25

(2) una amina primaria o secundaria para convertir Y en un radical amina primario o secundario; (3) un grupo capaz de proporcionar los



30

(c) y, además, si se desea, se forman las sales por adición de ácido de los anteriores.

279152

18 SEP 1962
QUINCO DIA

2º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado por el hecho de que el agente de condensación del tipo Claisen es un alcóxido de metal alcalino, hidruro sódico o amida sódica.

5 3º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la condensación con un alcohol inferior o un alcohol inferior mercaptano se efectúa en presencia de ácido p-tolueno sulfónico, ácido sulfúrico o ácido acético glacial y sulfato de magnesio anhidro.

10 4º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la condensación con la amina primaria o secundaria se efectúa a una temperatura en el margen de 50º C a 100º C, durante un tiempo en el margen de 1/2 horas a 5 horas.

15 5º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 o 2, caracterizado por el hecho de que el grupo $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ o arilo- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ es introducido por acilación con un halogenuro o anhídrido de ácido.

20 6º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado por el hecho de que el compuesto de partida es yohimbano-17-ona o aloyohimbano-17-ona.

7º.- Un procedimiento para producir derivados de 17-oxo-yohimbano o aloyohimbano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

279.52



La presente Memoria consta de doce hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 18 SEP. 1962

R. A.
Alberto de Elzaburu
Edu. Pagan