

22



325829

P.- 31.782

A 89.353
Case 20870 JHH(LJR)

22 ABR. 1966

325829

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

CERTIFICADO DE ADICION

e n

E S P A Ñ A

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamerica, establecida en Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 279.152", expedida el 28 de Septiembre de 1.962, por: "Un procedimiento para producir derivados de 17 exoyohimbano o aloyohimbano"

=====

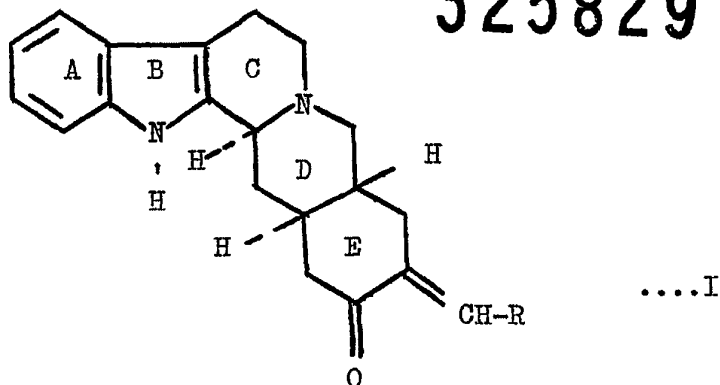
Este invento concierne a mejoras y modificaciones del invento de la patente nº 279.152

Este invento se refiere a nuevos derivados de cetoyohimbe alcaloides sustituidos en el metileno del anillo E y, más particularmente, concierne a nuevos derivados 18-metileno sustituidos del 17-cetoyohimbano que pueden ser representados por la siguiente fórmula general:

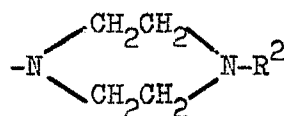
5



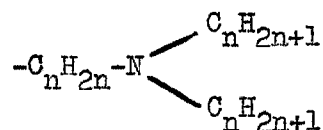
325829



- 10 en que (1) R es un átomo de hidrógeno y R¹ es un grupo
n-butilo, ter-butilo, cicloalcohilo inferior, piridilo,
alcohilo inferior sustituido por piridilo, alcohilo infe
rior sustituido por alcoxi inferior en que la parte de
15 alcohilo inferior contiene de 2 a 4 átomos de carbono, o
alcohilo inferior sustituido por di(alcohilo inferior)'ami
no; o
(2) R y R¹ son cada uno un grupo n-propilo; o
(3) R y R¹ juntamente con el átomo de nitrógeno forman un
grupo heterocíclico que consiste en un grupo piperazino
20 4-sustituido de fórmula:



- 25 en que R² es fenilo, alcohilo inferior que tiene de 2 a
6 átomos de carbono, alcoxi inferior-carbonilo o una ca
dena lateral de la fórmula:

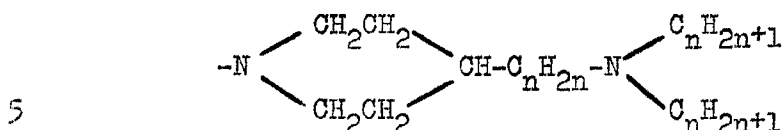


30

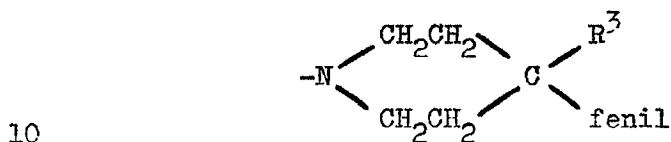
325829



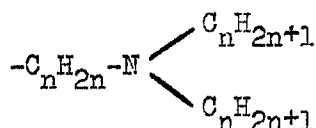
en que n es un número entero de 1 a 4; o un grupo piperi-
dino 4-sustituído de fórmula:



o de fórmula:

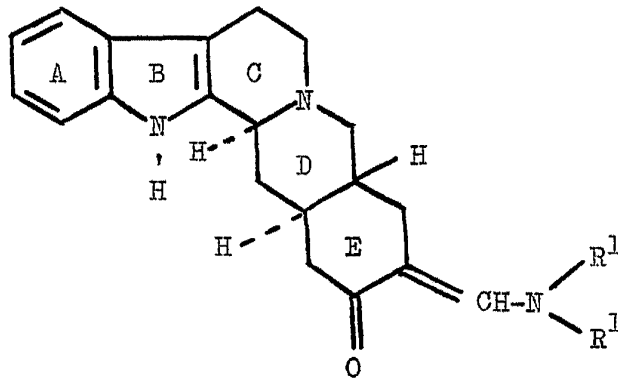


15 en que n es un número entero de 1 a 4 y R³ es un grupo
ciano, acetamidometilo, alcoxi inferior, alcanilo infe-
rior, alcanilo inferior-oxi, alcoxi inferior-carbonilo
o una cadena lateral de la fórmula:



20 en que n es un número entero de 1 a 4, y las sales de adi-
ción de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas de
los mismos.

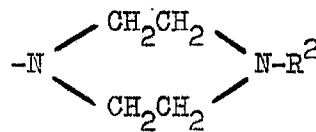
25 De acuerdo con este invento se crea también un
procedimiento para preparar derivados 18-metileno-susti-
tuidos de 17-oxoyohimbano de fórmula:



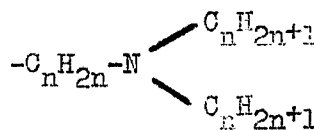
5

...I

- 10 en que: (1) R es un átomo de hidrógeno y R¹ es un grupo n-butilo, ter-butilo, cicloalcohilo inferior, piridilo, alcohilo inferior sustituido por piridilo, alcohilo inferior sustituido por alcoxi inferior en que la parte de alcohilo inferior contiene de 2 a 4 átomos de carbono, o
- 15 alcohilo inferior sustituido por di(alcohilo inferior)'amino; o
- (2) R y R¹ son cada uno un grupo n-propilo; o
- (3) R y R' juntamente con el átomo de nitrógeno forman un grupo heterocíclico que consiste en un grupo piperazino
- 20 4-sustituido de la fórmula:



- 25 en que R² es fenilo, alcohilo inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi inferior-carbonilo o una cadena lateral de la fórmula:



30

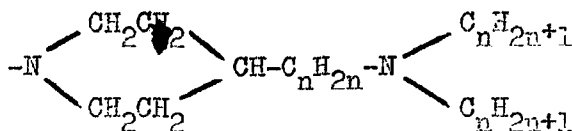
325829

22 ABH



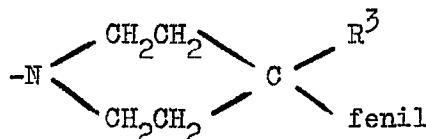
en que n es un número entero de 1 a 4; o un grupo pirrolidino 4-sustituído de la fórmula:

5



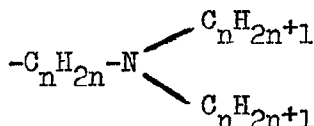
o de la fórmula:

10



en que n es un número entero de 1 a 4 y R³ es un grupo ciano, acetamidometilo, alcoxi inferior, alcanilo inferior, alcanilo inferior-oxi, alcoxi inferior-carbonilo o una cadena lateral de fórmula:

15



20

en que n es un número entero de 1 a 4, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos, que comprende:

25

(a) Condensar una yohimban-17-ona o haloyohimban-17-ona con un formiato de alcohol inferior en presencia de un reactivo de condensación del tipo Claisen para formar el correspondiente derivado de 18-hidroximetileno;

(b) Condensar el derivado de hidroximetileno así formado con una amina primaria o secundaria, produciendo de esta manera el producto de fórmula I,

30

(c) y, si se desea, formar las sales de adición de ácido



de los anteriores compuestos.

Los nuevos compuestos del presente invento son, en general, sólidos cristalinos de blancos a color canela, cuyas bases libres son solubles en disolventes orgánicos tales como alcanoles inferiores, cloroformo, dimetilformamida, dioxano, piridina y similares; y cuyas sales son solubles en disolventes polares tales como agua o alcanoles inferiores.

Las bases orgánicas libres de este invento forman sales de adición de ácido no tóxicas con una variedad de agentes orgánicos e inorgánicos formadores de sal. Así, sales de adición de ácido formadas por mezcla de la base orgánica libre con un ácido, apropiadamente en un disolvente neutro, se forman con ácidos tales como ácido sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, tartárico, acético, glucónico y similares. Para los fines de este invento, las bases libres son equivalentes a sus sales de adición de ácido no tóxicas.

Los nuevos compuestos del presente invento son agentes hipotensores valiosos de baja toxicidad y pueden ser administrados oralmente o parenteralmente. Cuando son administrados así, se ha encontrado que muestran acción hipotensora en cantidades que oscilan entre aproximadamente 25 y aproximadamente 350 mg por kg de peso del cuerpo. Además, algunos de los nuevos compuestos del presente invento son también útiles como agentes anorexigénicos y algunos se ha encontrado que muestran acción tranquilizadora y son útiles como agentes depresores del sistema nervioso central. Con respecto a esto, algunos de los nuevos compuestos, en que el grupo 18-metileno está sustituido

325829

22 ABR



por un grupo heterocíclico, han sido encontrados como particularmente útiles como depresores del sistema nervioso central.

5 Los nuevos compuestos del presente invento pueden ser preparados a partir de la yohimban-17-ona que ha sido descrita por Witkop, Ann. 554, 83 (1943). La primera operación en la síntesis de los nuevos compuestos del presente invento consiste en la formilación de yohimban-17-ona con un formiato de alcohol inferior tal como formiato
10 to de metilo o de etilo, en la presencia de una base apropiada tal como un alcóxido de metal alcalino, hidruro de sodio, sodamida y similares. Cuando la yohimban-17-ona es así tratada, se obtiene la 18-hidroximetileno yohimban-17-ona con buen rendimiento.

15 El compuesto intermedio de hidroximetileno yohimban-17-ona antes descrito puede ser tratado con una amina primaria o secundaria apropiada a temperaturas entre 50°C y 100°C durante períodos de tiempo que oscilan entre media hora y 5 horas con lo que los derivados correspondientes de aminometileno monosustituído o de aminometileno
20 sustituído de la yohimban-17-ona pueden ser fácilmente obtenidos.

Los nuevos compuestos del presente invento pueden ser utilizados como tales, pero más preferiblemente
25 se utilizan en la forma de sus sales de adición de ácido no tóxicas que pueden ser preparadas fácilmente tal como se describe en lo que sigue.

El invento será descrito con mayor detalle en unión de los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1Preparación de 18-n-butilaminometileno yohimban-17-ona.

Una mezcla de 8,29 g de 18-hidroximetileno yohimban-17-ona, 6,0 ml de butilamina y 100 ml de etanol, fue puesta en reflujo durante 2 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. El enfriamiento y la filtración dieron 7,1 g de cristales color canela, p. de f. 237-240°C (desc.). El sólido fue disuelto en acetonaetanol (95:5) y la solución fue concentrada sobre un baño de vapor de agua. La dilución con agua y el enfriamiento dieron 4,45 g de 18-n-butilaminometileno yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela claro, p. de f. 244-246°C (desc.).

15

EJEMPLO 2Preparación de 18-ter-butilaminometileno yohimban-17-ona.

Una mezcla de 10,6 g de 18-hidroximetileno yohimban-17-ona, 7,0 ml de ter-butilamina y 150 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 5 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en benceno. El disolvente fue separado bajo presión reducida y el residuo fue triturado con metanol. La suspensión resultante fue enfriada y filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter y filtrado para dar 7,4 g de cristales de color canela. La precipitación a partir de acetato de etilo y la recristalización a partir de acetona acuosa y de acetona dieron 2,84 g de 18-ter-butilaminometileno yohimban-17-ona en forma de agujas de color canela, p. de f.

30

325829*

22 AB



240-243°C (desc.).

EJEMPLO 3

Preparación de 18-di-n-propilaminometileno yohimban-17-ona

5 Una mezcla de 8,29 g de 18-hidroxi yohimban-17-ona, 6,0 ml de dipropilamina y 100 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 1,5 horas. La mezcla fue enfriada y filtrada para dar 7,75 g de cristales amarillos, p. de f. 241-245°C (desc.). La recristalización a partir de etanol
10 dió 6,70 g de 18-di-n-propilaminometileno yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela, p. de f. 236-238°C (desc.).

EJEMPLO 4

15 Preparación de 18-ciclohexilaminometileno yohimban-17-ona

Una mezcla de 8,29 g de 18-hidroximetileno yohimban-17-ona, 6,0 ml de ciclohexilamina y 100 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 1,5 horas. La mezcla fue enfriada y filtrada para dar 5,6 g de cristales de
20 color canela, p. de f. 275-280°C (desc.). La recristalización a partir de etanol dio 3,95 g de 18-ciclohexilaminometileno yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela, p. de f. 275-278°C (desc.).

Otros compuestos que se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento antes descrito son, por ejemplo:
25 18-ciclopropilaminometileno yohimban-17-ona.
18-ciclobutilaminometileno yohimban-17-ona
18-ciclopentilaminometileno yohimban-17-ona
18-(2-metilciclopentil)aminometileno yohimban-17-ona

325829

22 AB



EJEMPLO 5

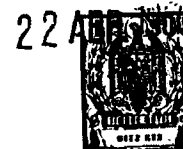
Preparación de 18-(2-piridilamino)metileno yohimban-17-ona

Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetileno yohimban-17-ona, 2,07 g de 2-aminopiridina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2 horas. El enfriamiento y la filtración dieron 2,7 g de cristales color pardo-amari-
5 llo, p. de f. 250-253°C (desc.). El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue triturado con etanol-acetato de etilo (1:1). El enfriamiento y la
10 filtración dieron 1,7 g de cristales amarillos, p. de f. 258-261°C (desc.). Las dos recogidas fueron combinadas, disueltas en etanoldiclorometano y las solución fue tratada con carbón activado. La mezcla fue filtrada y el fil-
15 trado fue concentrado para dar 1,8 g de 18-(2-piridilamino)metileno yohimban-17-ona en forma de cristales amarillos, p. de f. 262-264°C (desc.).

EJEMPLO 6

20 Preparación de 18-(3-piridilamino)metileno yohimban-17-ona

Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetileno yohimban-17-ona, 2,07 g de 3-aminopiridina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2 horas. La mezcla fue enfriada y filtrada para dar 5,5 g de cristales amarillos,
25 p. de f. 308-311°C (desc.). La concentración del filtrado dio 1,3 g adicionales de producto, p. de f. 300-304°C (desc.). Las dos recogidas de cristales fueron combinadas, disueltas en diclorometano-acetona, y la solución fue con-
30 centrada. El enfriamiento y la filtración dieron 3,0 g de 18-(3-piridilamino)metileno yohimban-17-ona en forma de



325829

cristales amarillos, p. de f. 311-314°C (desc.).

EJEMPLO 7

Preparación de 18-(4-piridilamino)metileno yohimban-17-ona

5 Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetilen yohimban-17-ona, 2,07 g de 4-aminopiridina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2 horas. La solución oscura fue tratada con carbón activado, fue filtrada y el filtrado fue diluido con ciclohexano. La mezcla fue enfriada y
10 filtrada y el filtrado fue concentrado para obtener una masa vítrea. La masa vítrea fue disuelta en acetona y la solución fue diluida con agua. El enfriamiento y la filtración dieron 1,8 g de producto que fue recristalizado a partir de acetona para dar 18-(4-piridilamino)metileno
15 yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela, p. de f. 306-309°C (desc.).

EJEMPLO 8

Preparación de 18-(2-piridilmetilamino)-metileno yohimban-17-ona.

20 Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetilen yohimban-17-ona, 2,38 g de 2-aminometilpiridina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 1,5 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida y el residuo fue
25 disuelto en acetona. La solución fue diluida con acetato de etilo y la goma insoluble que se separó fue retirada por filtración. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un vidrio que fue disuelto en 50 ml de benceno caliente. La dilución con 10 ml de ciclohexano dio
30 una goma que, por trituración, se transformó en un sólido



amorfo de color canela. El sólido (7,0 g) fue disuelto en 100 ml de acetato de etilo, fue tratado con carbón activado y la mezcla fue filtrada. El filtrado fue diluído con 100 ml de éter de petróleo (p. de eb. 30-60°C) para dar
5 5,5 g de sólido, que cambia a una masa oscura a 125-135°C. El sólido fue purificado por suspensión en 150 ml de acetato de etilo, filtración desde el sólido insoluble y dilución del filtrado con 300 ml de éter de petróleo (p. de eb. 30-60°C). El enfriamiento y la filtración dieron 3,58
10 g de 18-(2-piridilmetilamino)metileno yohimban-17-ona en forma de un sólido amorfo de color canela, que se aglomera por encima de 100°C en una masa vítrea roja que lentamente se transforma en un líquido oscuro.

EJEMPLO 9

15

Preparación de 18-(3-piridilmetilamino)metileno yohimban-17-ona.

Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetilen yohimban-17-ona, 2,38 g de 3-aminometilpiridina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida para dar una masa vítrea de color pardo. La masa vítrea fue disuelto en acetona y la solución fue enfriada para dar 5,62 g de cristales de color canela, p. de f. 220-225°C (desc.). La re-
20 cristalización a partir de acetona dio 2,25 g de 18-(3-piridilmetilamino)metileno yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela, p. de f. 238-241°C (desc.).
25

EJEMPLO 10

Preparación de 18-(4-piridilmetilamino)metileno yohimban-

325829

22 ABR



-17-ona.

Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetilen yohimban-17-ona, 2,38 g de 4-aminometil piridina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida y la masa vítrea residual fue disuelta en acetona. El enfriamiento y la filtración dieron 4,68 g de cristales de color canela, p. de f. 160-170°C (desc.). Los cristales fueron disueltos en una mezcla de 300 ml de acetona y 15 ml de metanol y la solución fue tratada con carbón activado, fue filtrada y el filtrado fue concentrado. El enfriamiento y la filtración dieron 3,1 g de cristales de color canela, p. de f. 176-180°C (desc.) (con previa sinterización). La recristalización a partir de acetona dio 1,95 g de 18-(4-piridilmetilamino)metileno yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela, p. de f. 181-185°C (desc.) (con previa sinterización).

EJEMPLO 11

Preparación de 18-(4-etoxicarbonil-1-piperazinil)-metileno yohimban-17-ona

Una mezcla de 8,29 g de 18-hidroximetileno yohimban-17-ona, 6,0 ml de 1-carboetoxipiperazina y 50 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2,5 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida y el residuo fue triturado con acetona. La mezcla fue enfriada y filtrada para dar 9,0 g de cristales amarillos, p. de f. 217-220°C (desc.). La recristalización a partir de acetona dio 5,50 g de 18-(4-etoxicarbonil-1-piperazinil)-metileno yohimban-17-ona en forma de cristales amarillos p. de f. 222-224°C



(desc.).

Otros compuestos que se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento antes descrito son, por ejemplo:

- 5 18-(4-metoxicarbonil-1-piperazinil)metileno yohimban-17-ona
18-(4-fenil-1-piperazinil)metileno yohimban-17-ona
18-(4-metil-1-piperazinil)metileno yohimban-17-ona
18-(4-etil-1-piperazinil)metileno yohimban-17-ona
18-(4-isobutil-1-piperazinil)metileno yohimban-17-ona

10

EJEMPLO 12

Preparación de 18- \sphericalangle 4-(3-dimetilaminopropil)-1-piperazinil metileno \sphericalangle yohimban-17-ona

- Una mezcla de 5,0 g de 18-hidroximetileno yohimban-17-ona, 2,57 g de 1-(3-dimetilaminopropil)piperazina y 50 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 3 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida y se añadió benceno varias veces y el disolvente fue separado después de cada adición bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en acetona y la solución fue tratada con carbón activado y filtrada. El filtrado fue diluido con heptano y filtrado. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en éter-diclorometano (9:1) y fue filtrado a través de una columna de Florisil (30 g). La elución con 600 ml de éter-diclorometano (9:1) y 400 ml de diclorometano, y la concentración del eluato, proporcionaron el producto en forma de una masa vítrea de color naranja. La purificación se logró por cromatografía sobre 50 g de Florisil con diclorometano como disolvente. Se obtuvieron 1,2 g de 18- \sphericalangle 4-(3-dimetilaminopropil)-1-pi
- 15
20
25
30

325829

22 APT



perazininil metileno γ yohimban-17-ona en forma de una masa vítrea de color naranja pálido, que se sinteriza por encima de 115°C y funde lentamente a 125-140°C.

Otros compuestos que se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento antes descrito son, por ejemplo:

5 18- γ 4-(2-dietilaminoetil)-1-piperazininil metileno γ yohimban-17-ona

18- γ 4-(4-diisopropilaminobutil)-1-piperazininil metileno γ yohimban-17-ona,

10 18- γ 4-(4-dietilamino-1-metilbutil)-1-piperazininil metileno γ yohimban-17-ona.

EJEMPLO 13

Preparación de 18- γ 4-(3-dimetilaminopropil)-piperidino-
-metileno γ yohimban-17-ona

15 Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetilen yohimban-17-ona, 3,75 g de 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2,5 horas. El disolvente fue separado bajo presión reducida para dar

20 una masa vítrea y la masa vítrea fue triturada con acetona para dar cristales. El enfriamiento y la filtración dieron 6,54 g de producto. La recristalización a partir de acetona dio 4,4 g de 18- γ 4-(3-dimetilaminopropil)piperidino-metileno γ yohimban-17-ona en forma de cristales de

25 color canela, p. de f. 193-196°C (desc.).

Otros compuestos que se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento antes descrito son, por ejemplo:

30 18- γ 4-(2-dietilaminoetil)piperidinometileno γ yohimban-17-ona



- 18- \sphericalangle 4-(4-diisopropilaminobutil)piperidinometileno-7-yo-
himban-17-ona
- 18- \sphericalangle 4-(4-dietilamino-1-metilbutil)piperidinometileno-7
yohimban-17-ona
- 5 18- \sphericalangle 4-fenil-4-(3-dimetilaminopropil)piperidinometileno-7
yohimban-17-ona
- 18- \sphericalangle 4-fenil-4-(2-dietilaminoetil)piperidinometileno-7
yohimban-17-ona
- 10 18- \sphericalangle 4-fenil-4-(4-diisopropilaminobutil)piperidinometile-
no-7yohimban-17-ona
- 18- \sphericalangle 4-fenil-4-(4-dietilamino-1-metilbutil)-piperidinome-
tileno-7yohimban-17-ona

EJEMPLO 14

- 15 Preparación de 18-(3-metoxipropilamino)metileno yohimban-
17-ona.

Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetileno yohim-
ban-17-ona, 2,23 g de 3-metoxi propilamina y 75 ml de eta-
nol fue puesta en reflujo durante 2 horas. El disolvente
20 fue separado bajo presión reducida para dar una masa ví-
trea que fue disuelto en acetona y la solución fue enfria-
da. La filtración dio 4,80 g de cristales color canela,
p. de f. 223-225°C (desc.). La recristalización a partir
de acetona dio 3,25 g de 18-(3-metoxipropilamino)-metile-
25 no-yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela
claro, p. de f. 228-230°C (desc.).

- Otros compuestos que se pueden preparar de
acuerdo con el procedimiento antes descrito son, por ejem-
plo:
- 30 18-(2-metoxipropilamino)metileno yohimban-17-ona

325829

22 ABP



18-(3-isopropoxibutilamino)metileno yohimban-17-ona

18-(4-metoxi butilamino)metileno yohimban-17-ona

EJEMPLO 15

5 Preparación de 18-(3-dimetilaminopropilamino)-metileno
yohimban-17-ona

Una mezcla de 8,29 g de 18-hidroximetileno yo-
himban-17-ona, 7,0 ml de 3-dimetileno propilamina y 100 ml
de etanol fue puesta en reflujo durante 1,5 horas. El di-
10 solvente fue separado bajo presión reducida y el residuo
fue triturado con éter. La filtración dio 5,90 g de sólido
de color canela. Se obtuvo una segunda recogida de 2,0
g a partir de las aguas madres. Varias recristalizaciones
a partir de acetona con la ayuda de carbón vegetal activa-
15 do dieron 3,2 g de 18-(3-dimetilaminopropilamino)metileno
yohimban-17-ona en forma de cristales de color canela, p.
de f. 201-203°C (desc.).

Otros compuestos que pueden ser preparados de
acuerdo con el procedimiento antes descrito son, por ejem-
20 plo:

18-(2-dietilaminoetilamino)metileno yohimban-17-ona

18(4-diisopropilaminobutilamino)metileno yohimban-17-ona

18-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)metileno yohimban-17-
-ona

25

EJEMPLO 16

Preparación de 18-(4-acetamidometil-4-fenil piperidino)
metileno-yohimban-17-ona

Una mezcla de 6,63 g de 18-hidroximetileno yo-
30 himban-17-ona, 5,11 g de 4-acetamido metil-4-fenilpiperi-



dina y 75 ml de etanol fue puesta en reflujo durante 2 ho
ras. El disolvente fue separado bajo presión reducida. El
residuo fue disuelto en acetona, fue tratado con carbón
vegetal activado, fue filtrado y el filtrado fue concentra
5 do bajo presión reducida. El residuo fue triturado con
acetato de etilo y filtrado para dar 8,9 g de 18-(4-aceta
midometil-4-fenilpiperidino)-metileno yohimban-17-ona en
forma de un sólido amorfo, p. de f. 155-165°C (con previa
sinterización).

10 Otros compuestos que pueden ser preparados de
acuerdo con el procedimiento antes descrito son, por ejem
plo:

18-(4-ciano-4-fenilpiperidino)metileno yohimban-17-ona
18-(4-etoxicarbonil-4-fenilpiperidino)metileno yohimban-
15 -17-ona
18-(4-acetil-4-fenilpiperidino)metileno yohimban-17-ona
18-(4-etoxi-4-fenilpiperidino)metileno yohimban-17-ona
18-(4-acetoxi-4-fenilpiperidino)metileno yohimban-17-ona

20 La presente solicitud que corresponde a la pre
sentada en los Estados Unidos de América, el 28 de Abril
de 1.965, bajo el número 451.627, se acoge a los benefi
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

N O T A

24 Los puntos de invención, propia y nueva, que se

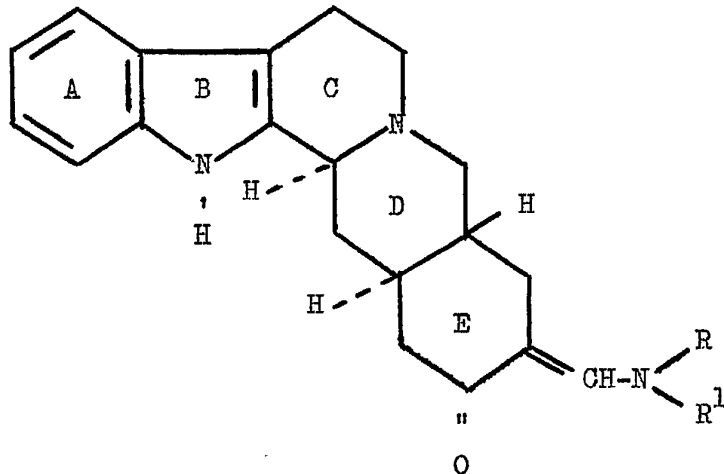
325829

22 ABR



presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº. 279.152, expedida el 28 de Septiembre de 1.962, por: Un procedimiento para producir derivados de 17-oxoyohimbano o aloyohimbano, sustituidos en 18-metileno, de la fórmula:



.....I

10 en que: (1) R es un átomo de hidrógeno y R¹ es un grupo n-butilo, ter-butilo, cicloalcohilo inferior, piridilo, alcohilo inferior sustituido por piridilo, alcohilo inferior sustituido por alcoxi inferior en que la parte de alcohilo inferior contiene de 2 a 4 átomos de carbono, o alcohilo inferior sustituido por di(alcohilo inferior)'-amino; o

15 (2) R y R¹ son cada uno un grupo n-propilo; o

(3) R y R¹ juntamente con el átomo de nitrógeno forman un grupo heterocíclico que consiste en un grupo piperazino 4-sustituido de la fórmula:

325829

22 ABR



en que n es un número entero de 1 a 4, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos, caracterizadas por: (a) condensar una yohimban-17-ona o aloyohimban-17-ona con un formiato de alcohol inferior en presencia de un reactivo de condensación del tipo Claisen para formar el correspondiente derivado de 18-hidroximetileno, (b) condensar el derivado de hidroximetileno así formado con una amina primaria o secundaria, para producir así el producto de fórmula I, (c) y, si se desea, formar las sales de adición de ácido de los anteriores.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que el agente de condensación del tipo Claisen es un alcóxido de metal alcalino, hidruro de sodio o sodamida.

3.- Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas por el hecho de que la condensación con la amina primaria o secundaria se verifica a una temperatura en el margen de 50 a 100°C durante un tiempo de 1/2 hora a 5 horas.

4.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal Nº. 279.152, expedida el 28 de Septiembre de 1.962, por: "Un procedimiento para producir derivados de 17 exoyohimbano o aloyohimbano".

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

325829

22



Esta Memoria consta de veintidós hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 ABR. 1966

P. A.

Alberto de Elzaburu
For Posen

G.D.S.

- 22 -