

340684



1958

PATENTE DE INVENCION

Your Case Nº 21.465.

340684

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento para preparar hidrazihimbanos "

-----

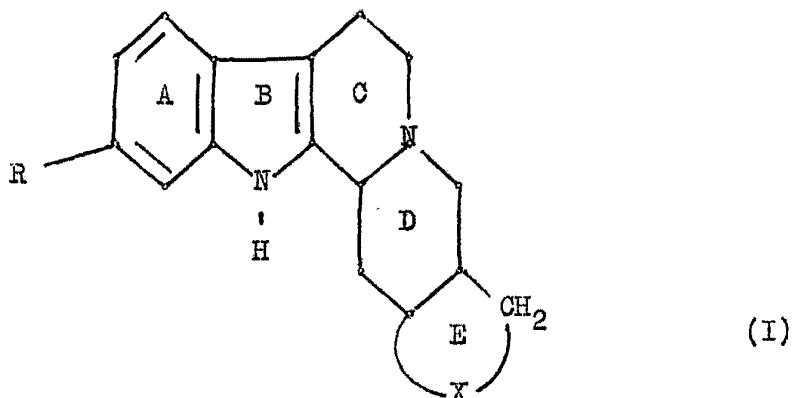
*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY,  
entidad norteamericana, residente en  
Berdan Avenue, Township of Wayne,  
Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

-----

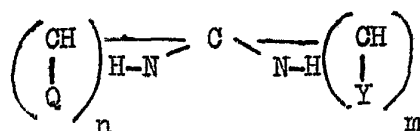
La presente invención se relaciona con  
nuevos hidrazihimbanos y sus sales, de la siguien-  
te fórmula, y con procedimientos para prepararlos.  
En la siguiente manera se puede representar las fór-  
mulas estructurales:

5.

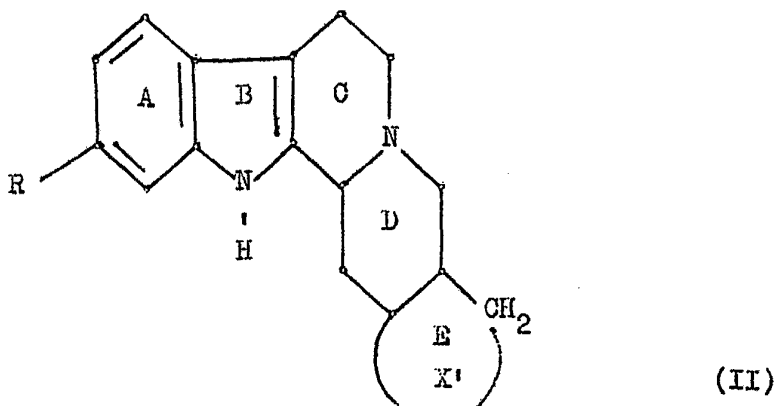
340684 -2-



donde X es:



5. y donde R es hidrógeno o metoxilo, Q es hidrógeno, metilo o carbalcoxilo inferior; Y es hidrógeno, alquilo inferior, ciano, furfurilo, bencilo o carbalcoxilo inferior, y en que  $n$  y  $m$  son enteros de 0 a 2, cuya suma es igual a dos; caracterizado por llevar a combinación reactiva un yohimbanona de la siguiente fórmula:



340684



-3-

donde R es hidrógeno o metoxilo, y en que X' es C=Z donde Z es O o NH, con Q-sulfon-hidroxilamina o cloramina en presencia de amoniaco en exceso y recuperar dicho producto.

5. Grupos alquilo inferior y carbalcoxilo inferior apropiados, considerados por la presente invención, son aquellas que tienen hasta 6 átomos de carbono.
10. En general, los nuevos compuestos de la presente invención son sólidos cristalinos desde blanco hasta color canela, cuyas bases libres son solubles en disolventes orgánicos tales como alcoholes inferiores, cloroformo, dimetilformamida, dioxano, piridina y similares; y cuyas sales son solubles en disolventes polares tales como agua y alcoholes inferiores.
15. Los nuevos compuestos de la presente invención son valiosos depresores del sistema nervioso central, de baja toxicidad, tanto del tipo relajador muscular como tranquilizante, y se los puede administrar ya sea oral o parenteralmente. Cuando se los administra en esta manera, se ha comprobado que manifiestan actividad tranquilizante similar a la de la reserpina en cantidades comprendidas aproximadamente entre 1 y 250 mg por kilogramo de peso del cuerpo. Además, alguno de los nuevos compuestos de la presente invención tienen propiedades antibacterianas.
20. La presente invención abarca también las sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables, de estos nuevos compuestos. Sales tí-
- 25.
- 30.

340684

-4-



5. picas de adición de ácido son los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, citratos, tartratos, succinatos y similares. Aunque se puede usar como tales los nuevos compuestos de la presente invención, se los administra más preferiblemente en forma de sus sales de adición de ácido no tóxicas las cuales se pueden preparar fácilmente, por tratamiento con 1 ó 2 equivalentes de un ácido tal como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, etc., en un disolvente apropiado,
10. Se puede preparar fácilmente los nuevos compuestos de la presente invención, haciendo reaccionar una yohimbanona apropiadamente substituída con O-sulfon-hidroxilamina o cloramina en presencia de amoníaco en exceso. Materiales típicos de partida yohimbanona, a los cuales se puede utilizar para preparar los nuevos hidraziyohimbanos de la presente invención, son por ejemplo yohimban-17-ona, 3-epiyohimban-17-ona, allyohimban-17-ona, 3-epialloyohimban-17-ona, reserpona, 11-metoxialloyohimban-17-ona, 16 $\alpha$ -metilyohimban-17-ona, 18 $\alpha$ -yohimban-17-ona, 17-oxoyohimban-16 $\alpha$ -carboxilato de metilo, 17-oxoyohimban-18 $\alpha$ -carboxilato de metilo, 17-oxoyohimban-18 $\alpha$ -carbonitrilo, 18-isobutilyohimban-17-ona, 18-bencilyohimban-17-ona, 18-bencil-16 $\alpha$ -metilyohimban-17-ona, 18-furfuril-16 $\alpha$ -metilyohimban-17-ona, yohimban-16-ona, 18-cetoreserpato de metilo, 3-iso-18-cetoreserpato de metilo y 11-metoxi-18-oxo-3-epialloyohimban-16 $\alpha$ -carboxilato de metilo.
15. La interacción de los materiales de partida yohimbanona apropiadamente substituída y O-sulfón-
- 20.
- 25.
- 30.

340684

18 MAY. 201

-5-

- hidroxilamina puede llevarse a cabo mejor en un disolvente alcohólico inferior tal como metanol, etanol y similares, aunque se puede emplear también otros disolventes orgánicos inertes. Además, se lleva mejor a cabo la reacción en presencia de amoníaco en exceso, ya sea en forma gaseosa o líquida. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre  $-75$  y  $0^{\circ}\text{C}$ , y el tiempo de reacción puede variar entre 3 y 34 h, o más. Se puede utilizar cantidades equimolares de la yohimbanona apropiadamente sustituida y O-sulfon-hidroxilamina, aunque se obtiene los mejores resultados cuando se usa un exceso de O-sulfon-hidroxilamina. Se puede agregar la O-sulfon-hidroxilamina a una solución de la yohimbanona apropiadamente sustituida, ya sea directamente bajo la forma sólida, o bien suspendido o disuelto en un disolvente inerte apropiado. Cuando está completa la reacción, se puede separar los disolventes por evaporación y suspender el producto en una base acuosa tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de amonio. Se extrae entonces el producto hidraziyohimbano en un disolvente inerte apropiado tal como cloroformo, benceno, tolueno y similares, y se le puede purificar entonces mediante medios convencionales. Se puede emplear también la O-sulfon-hidroxilamina como la sal de amonio o como una suspensión del amoníaco líquido. Cuando se la lleva a cabo en esta última manera, se puede extraer el producto de la reacción, después de evaporación de los disolventes, directamente en un disolvente inerte y purificarlo entonces mediante medios convencionales.
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.

340684



-6-

Se describirá más en detalles la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1 -

Preparación de 17-hidrazinyohimbano.

5. Se agrega amoníaco líquido (250 ml) a una solución agitada de 5,99 g de yohimban-17-ona en 1.500 ml de metanol, previamente enfriado a -30°C mediante un baño de hielo seco-acetona. Se
10. agrega entonces una suspensión de 3,50 g de O-sulfón-hidroxilamina en 250 ml del amoníaco líquido, a través de un período de 30 min y se deja agitar la mezcla de reacción durante 4 horas mientras se la mantiene -30°C. Se retira el baño de enfriamiento y se
15. deja agitar la mezcla de reacción durante otras 18 hr. Se recoge por filtración los sólidos suspendidos, se los lava con tres porciones de metanol de 100 ml cada una. Bajo presión reducida sobre baño de agua se concentra los filtrados metanólicos combinados de manera de obtener un sólido residual de color casta-
20. ño que proporciona un ensayo almidón-ioduro positivo. Se disuelve el residuo en cloroformo y se cromatografía la solución sobre una columna de 250 g de gel de sílice. La elución con cloroformo que contiene 1,5
25. de metanol y la evaporación de los eluatos, proporciona 1,48 g de cristales que, después de recristalización en cloroformo-heptano, proporciona 17-hidrazinyohimbano bajo la forma de cristales blancos, p.f. 233-235°C con descomposición.
30. Otros compuestos a los cuales se puede

340684

-7-



261

preparar de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba son por ejemplo:

17-hidrazi-3-epiyohimbano, 17-hidrazi-11-metoxi-3-epiallohimbano, 17-hidrazi-11-metoxialloyohimbano,

5. 17-hidrazi-16 $\alpha$ -metilyohimbano y 17-hidraziyohimbano-16 $\alpha$ -carboxilato de metilo.

Ejemplo 2 -

Preparación de 17-hidraziyohimbano.

10. Se enfría a 0°C una solución de 2,50 g de yohimban-17-ona en 600 ml de metanol y se agrega a 300 ml de amoníaco líquido. Se enfría la solución a -45°C mediante un baño de hielo seco-acetona. A esta solución agitada se agrega en porciones 1,45 g de O-sulfon-hidroxi-aminina durante un período de 15 min.
15. Se agita la mezcla de reacción a -45°C durante 4 h, después de lo cual se retira el baño de enfriamiento y se deja agitar la mezcla de reacción durante 18 h. Se concentra la solución hasta sequedad bajo presión reducida sobre baño de vapor y se distribuye el residuo entre 100 ml de hidróxido de sodio al 5% y 100 ml de dicloroetano. Se lava con agua la solución de diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida de manera de obtener 4,01 g de un sólido de color canela que proporciona un ensayo almidón-ioduro positivo. Se somete el producto crudo a cromatografía por partición sobre tierra de diatomeas usando un sistema solvente heptano-dicloroetano-N-N-dimetilformamida-agua (45:25:15:3). Se aísla el producto a partir de la fracción que tiene una cresta a 3,5 volúmenes de reten-
- 20.
- 25.
- 30.

340684



-8-

ción, y se recristaliza en cloroformo-heptano de manera de obtener 17-hidraziyohimbano bajo la forma de cristales blancos, p.f. 233-235°C, con descomposición.

5. Otros compuestos a los cuales se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba son por ejemplo:

17-hidrazialloyohimbano, 17-hidrazi-18 $\alpha$ -metilyohimbano, 17-hidraziyohimban-18 $\alpha$ -carboxilato de metilo, 10. 17-hidraziyohimban-18 $\alpha$ -carbonitrilo, 17-hidraziyohimban-18 $\alpha$ -carboxanilida, y 17-hidraziyohimban-18 $\alpha$ -carboxi-p-toluidida.

Ejemplo 3 -

Preparación de 17-hidraziyohimbano.

15. A 0°C se enfría una solución agitada de 2,50 g de yohimban-17-ona en 400 ml de metanol y se satura con amoníaco. Se agrega entonces en porciones 1,50 g de O-sulfon-hidroxilamina a través de un período de 30 min mientras se mantiene la temperatura entre -5 y -10°C por medio de un baño de hielo seco-acetona. Se deja agitar la mezcla de reacción durante 20. 2 h, a -5°C y luego durante otras 12 h a la temperatura ambiente. Se concentra la mezcla resultante hasta sequedad bajo presión reducida sobre baño de agua y se suspende el residuo en 50 ml de hidróxido de amonio 6N. Se recoge por filtración el producto insoluble y se le lava con dos porciones de agua de 25 ml cada una. Se disuelve el sólido en 300 ml de metanol a 70°C y se filtra la solución: Se concentra el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida sobre ba-
- 25.
- 30.



340684 -9-

5. No de agua de manera de obtener 1,98 g de un sólido de color canela. La recristalización en acetato de etilo proporciona 17-hidroxiyohimbano bajo la forma de cristales color canela solvatados con acetato de etilo, p.f. 213-215°C, con descomposición.
- Otros compuestos a los cuales se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba son por ejemplo:
10. 17-hidrazi-3-epialloyohimbano, 17-hidrazi-18-isobutilyohimbano, 17-hidrazi-18-bencil-yohimbano, 17-hidrazi-18-bencil-16 $\alpha$ -metilyohimbano, y 17-hidrazi-18-furil-16 $\alpha$ -metilyohimbano.
- Ejemplo 4 -  
Preparación de 16-hidraziyohimbano.
15. Se agrega amoníaco líquido (200 ml) a una solución agitada de 2,50 g de yohimban-16-ona en 1.000 ml de metanol previamente enfriado a -30°C mediante un baño de hielo seco-acetona. Se agrega entonces 2,89 g de O-sulfon-hidroxi-lamina a 200 ml de amoníaco
20. líquido, se agrega la mezcla resultante a la solución enfriada de yohimban-16-ona a través de un período de 30 min. Se deja agitar la mezcla de reacción a -30°C durante 4 h. Se retira el baño de enfriamiento y se deja agitar la mezcla de reacción durante
25. otras 48 h. Se recoge por filtración los sólidos suspendidos y los lava con 3 porciones de 100 ml de metanol. Se concentra los filtrados metanólicos combinados sobre baño de agua bajo presión reducida de manera de obtener 2,67 g de un sólido de color canela
30. que proporciona un ensayo almidón-ioduro positivo. Se

340684



-10-

disuelve el sólido en diclorometano y se cromatografía sobre una columna de 100 g de gel de sílice. La elución con diclorometano, que contiene 2% de metanol, y evaporación de los eluatos, proporciona

5. 1,22 g de cristales blancos. La recristalización en etanol proporciona 16-hidrazilyohimbano, p.f. 223-225°C. con descomposición.

Ejemplo 5 -

10. Preparación de 11,17 $\alpha$ -dimetoxi-18-hidrazi-3-epialloyohimbano-16 $\beta$ -carboxilato de metilo.

15. Se enfría a -5°C una solución de 2,07 g de 11,17 $\alpha$ -dimetoxi-18-oxo-3-epialloyohimbano-16 $\beta$ -carboxilato de metilo en 200 ml de metanol. Se agrega entonces 50 ml de amoníaco líquido y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a -15°C. A esta mezcla se agrega en porciones 2,84 g de O-sulfon-hidroxi-alamina a través de un período de 30 min y se agita la mezcla de reacción entre -10 y -15°C durante 18 h. Se separa por filtración los sólidos suspendidos y se concentra el filtrado metanólico hasta sequedad bajo presión reducida de manera de obtener 2,93 g de un sólido de color anaranjado que proporciona un ensayo almidón-ioduro positivo. La cristalización proporciona
20. 11,17 $\alpha$ -dimetoxi-18-hidrazi-3-epialloyohimbano-16 $\beta$ -carboxilato de metilo.
- 25.

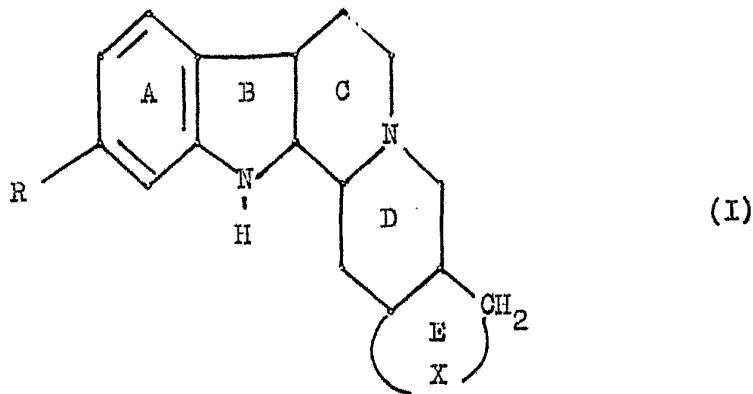
Otros compuestos a los cuales se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba son por ejemplo:

30. 11,17 $\alpha$ -dimetoxi-18-hidrazialloyohimbano-16 $\beta$ -carboxilato de metilo, y 11-metoxi-18-hidrazi-3-epialloyohim-

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica nº Ser. 551.232 de 19 de mayo de 1966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 PREPARAR HIDRAZIOHIMBANOS"; caracterizándose por lo siguiente:

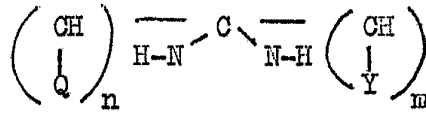
1ª - Procedimiento para preparar hidraziyohimbanos de fórmula general:



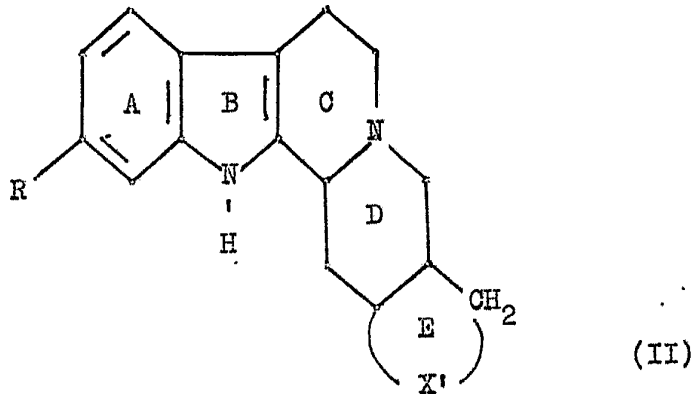
en la que X es:

340684 -12-

18 MAY. 1967



5. y en la que R es hidrógeno o metoxilo, Q es hidrógeno, metilo o carbalcoxilo inferior; Y es hidrógeno, alquilo inferior, ciano furfurilo, bencilo o carbalcoxilo inferior, y en que n y m son números enteros de 0 a 2, siendo su suma total igual a dos; caracterizado porque se hace reaccionar una yohimbanona de fórmula general



10. en la que R es hidrógeno o metoxilo, y donde X' es C=Z, donde Z es O ó NH, con O-sulfon-hidroxilamina o cloramina, en presencia de amoniaco en exceso, y recuperar dicho producto.

2ª - Procedimiento para preparar hidrazioyohimbanos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

15. Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

18 MAY. 1967

Madrid,  
AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEL  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz