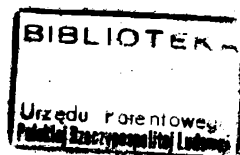


C07d 57/02



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44118

Kl. 12 o, 11

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych rezerpinopodobnych estrów kwasu piwalinowego

Patent trwa od dnia 15 stycznia 1959 r.

Pierwszeństwo: 30 stycznia 1958 r. dla zastrz. 1 i 2;

3 grudnia 1958 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria)

Stwierdzono, że można wytwarzać nowe rezerpinopodobne estry kwasu piwalinowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, R_2 — niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę alkilomerkapto-, R_3 — atom wodoru lub niższą grupę alkoksylową i R_4 oraz R_5 — atom wodoru lub niższą grupę alkilową, przez reakcję podstawionego hydroksyestru, o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 do R_5 posiadają podane wyżej znaczenie ze zdolną do reakcji pochodną kwasu piwalinowego.

Wiadomo (L. Dorfman i inni, Helv. Chim. Acta 37, 59, 1954), że można wytwarzać rezerpinopodobne estry przez reakcję estru metylowego lub etylowego kwasu rezerpowego z odpowiednią pochodną kwasową. Estrom tym przypisuje się najogólniej właściwości hipotensyjne i sedatywne.

Obecnie stwierdzono, że różne estry jednej i tej samej grupy, to znaczy o tym samym zna-

czeniu podstawników R_1 do R_5 i jedynie przez zmianę reszty acylowej w położeniu 18 wykazują uderzające różnice w swoich właściwościach. Tak na przykład w grupie estrów niższych kwasów tłuszczowych ogólnie znany octan estru metylowego kwasu rezerpowego (L. Dorfman i inni, Helv. Chim. Acta 37, 59 1954) posiada dobre właściwości hipotensyjne, natomiast nie wykazuje godnego uwagi działania sedatywnego. Okazało się to tym bardziej zaskakujące, że odpowiedni piwalan estru kwasu rezerpowego, w którym reszta kwasu octowego jest zastąpiona przez resztę kwasu piwalinowego, odznacza się obok właściwości hipotensyjnych bardzo silnym działaniem sedatywnym. Także różnica jakościowa w sposobie działania była całkowicie nieoczekiwana.

Nowe związki różnią się tym od trójmetoksybenzoesanu estru metylowego kwasu rezerpowego (rezerpina), że ich działanie sedatywne jest co najmniej tak silne jak rezerpiny, podczas gdy

działanie obniżające ciśnienie krwi jest wyraźnie słabsze. Następnie estry kwasu piwalinowego odznaczają się nieco krótszym okresem działania, przez to działanie terapeutyczne tych pochodnych może być w porównaniu z rezerpiną lepiej kierowane.

Także z chemicznego punktu widzenia różnią się nowe estry kwasu piwalinowego do innych dotąd poznanych rezerpinopodobnych związków tym, że o wiele trudniej ulegają zmydleniu. Ta godna uwagi odporność na hydrolizę, która nowym estrom nadaje odrębne stanowisko wśród związków rezerpinopodobnych, sprowadza się do efektu otaczania wiązania estrowego w położeniu 18, który jest wywołany przez trzeciorzędowy atom węgla składnika kwasowego.

Hydroksyestry o ogólnym wzorze 2, które stosuje się jako produkty wyjściowe, są omówione w belgijskim opisie patentowym nr 566 660.

Nowe związki są w normalnej temperaturze krystaliczne. Posiadają one cenne właściwości terapeutyczne i mogą znaleźć zastosowanie jako środek leczniczy. Temperatury topnienia nie są korygowane.

Przykład I. Piwalan estru metylowego kwasu rezerpowego. 0,207 g estru metylowego kwasu rezerpowego rozpuszcza się w 2 ml pirydyny, do roztworu dodaje się 0,15 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 1 ml wody, pozostawia w ciągu 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, rozcieńcza chloroformem i wytrząsa roztwór chloroformowy kolejno z rozcieńczonym kwasem solnym i roztworem kwaśnego węgla sodowego. Z jaśniejszej pozostałości otrzymuje się po krystalizacji w chlorku metylenowym i eterze piwalan estru metylowego kwasu rezerpowego w postaci igieł, o temperaturze topnienia 250–252°C,

$[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Przykład II. Piwalan estru metylowego kwasu 11-etoksydezerpidowego. 0,550 g estru metylowego kwasu 11-etoksydezerpidowego rozpuszcza się w 5 ml pirydyny, do roztworu dodaje się 0,5 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 2 ml wody, pozostawia w ciągu 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, rozcieńcza chloroformem i wytrząsa roztwór chloroformowy kolejno z rozcieńczonym kwasem solnym i roztworem kwaśnego węgla sodowego. Surowy produkt reakcji chromatografuje się na tlenku glinowym. Piwalan krystalizuje

w eterze w postaci igieł, o temperaturze topnienia 193–195°C, $[\alpha]_D = -92^\circ$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Przykład III. Piwalan estru metylowego kwasu 17-dezmetoksy-17-izopropoksyrezerpowego. 0,780 g estru metylowego kwasu 17-dezmetoksy-17-izopropoksyrezerpowego rozpuszcza się w 7 ml pirydyny. Do roztworu dodaje się 0,7 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie poddaje się przeróbce jak w przykładzie II. Piwalan krystalizuje w mieszaninie eteru z eterem naftowym w postaci słupów, o temperaturze topnienia 228–230°C, $[\alpha]_D = -69^\circ$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Przykład IV. Piwalan estru metylowego kwasu 10,11-dwumetoksydezerpidowego rozpuszcza się w 10 ml pirydyny. Do roztworu dodaje się 0,55 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia w ciągu 6 dni w temperaturze pokojowej, po czym poddaje się przeróbce jak w przykładzie II. Piwalan krystalizuje w metanolu w postaci igieł, o temperaturze topnienia 270–271°C, $[\alpha]_D = -103^\circ$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Przykład V. Piwalan estru metylowego kwasu 11-etylmerkaptodezerpidowego. 0,380 g estru metylowego kwasu 11-etylmerkaptodezerpidowego rozpuszcza się w 3,5 ml pirydyny. Do roztworu dodaje się 0,3 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej, po czym poddaje się przeróbce jak w przykładzie II. Piwalan krystalizuje w postaci lancetów o temperaturze topnienia 215–218°C, $[\alpha]_D = -87^\circ$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Przykład VI. Piwalan estru metylowego kwasu (–), (1)-5-metylorezerpowego. 0,300 g estru metylowego kwasu (–), (1)-5-metylorezerpowego rozpuszcza się w 7 ml pirydyny. Roztwór zadaje się 0,35 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia w ciągu 2 dni w temperaturze pokojowej, po czym poddaje się przeróbce jak w przykładzie II. Piwalan krystalizuje w mieszaninie eteru i heksanu w postaci słupków, o temperaturze topnienia 249–251°C, $[\alpha]_D = -83^\circ$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Przykład VII. Piwalan estru metylowego kwasu 11-etoksy-17-dezmetoksy-17-izopropoksydezerpidowego. 0,430 g estru metylowego kwasu 11-etoksy-17-dezmetoksy-17-izopropoksydezerpidowego rozpuszcza się w 4,5 ml pirydyny, do roztworu dodaje się 0,4 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia w ciągu 18 godzin w tempera-

turze pokojowej, po czym poddaje się obróbce jak w przykładzie II. Piwalan krystalizuje w mieszaninie eteru i eteru naftowego w postaci igieł, o temperaturze topnienia 193–195°C, $[\alpha]_D = -73^\circ\text{C}$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Przykład VIII. Piwalan estru metylowego kwasu (–), (d)-6-metylorezerpinowego. 0,310 g estru metylowego kwasu (–), (d)-6-metylorezerpinowego rozpuszcza się w 3 ml pirydyny. Roztwór zadaje się 0,33 ml chlorku piwaloilowego i pozostawia w spokoju w ciągu 24 godzin. Poddaje się następnie obróbce jak w przykładzie II. Piwalan wykrystalizowuje w eterze w pryzmach o temperaturze topnienia 250–251°C, $[\alpha]_D = -68^\circ\text{C}$ ($c = 0,2$ w pirydynie).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych rezerpinopodobnych estrów kwasu piwalinowego, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alki-

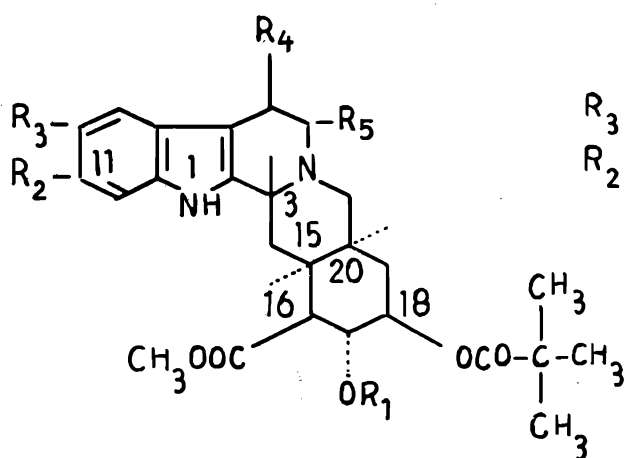
lową, R_2 niższą grupę alkilomerkapto-, R_3 atom wodoru lub niższą grupę alkoksylową a R_4 i R_5 atom wodoru lub niższą grupę alkilową, znamienny tym, że poddaje się reakcji podstawiony hydroester o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 do R_5 posiadają wyżej podane znaczenie z pochodną kwasu piwalinowego, np. chlorku piwailowego.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się ester metylowy kwasu rezerpinowego oraz haloidek kwasu piwalinowego.

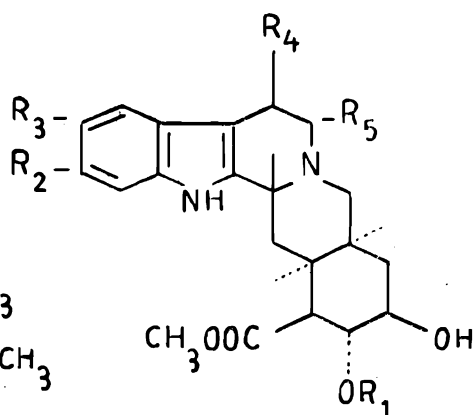
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się ester metylowy podstawionego kwasu dezerpidowego o wzorze 2 oraz haloidek kwasu piwalinowego.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au,
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2