

129

PATENTE DE INVENCION

CIBA. CASE SU 112/113/E

230870

230870

MEMORIA DESCRIPTIVA

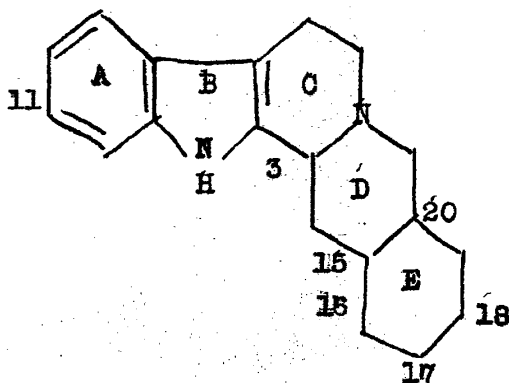
sobre:

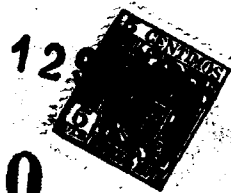
"Procedimiento para la obtención de N-óxidos orgánicos
"nuevos".

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es un
procedimiento para la obtención de N-óxidos orgánicos
nuevos que se caracteriza, porque los compuestos que tienen
el núcleo de la fórmula

5.

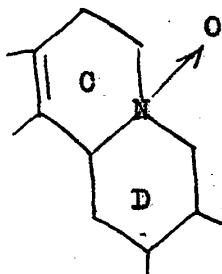




que en las posiciones 3, 15 y 20 presentan la configuración estereoquímica de la reserpina y por lo menos un sustituyente en el anillo E, se tratan con agentes N-oxigenantes.

5. Nosotros hemos podido comprobar aquí, que los compuestos nuevos obtenidos representan los N-óxidos del material inicial y que, por lo tanto, poseen la agrupación

10.



15.

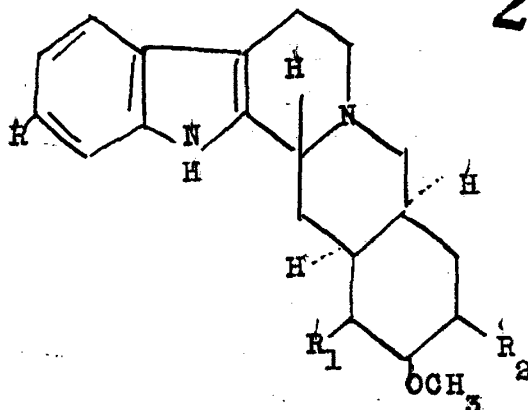
Como material inicial se puede utilizar una serie de compuestos que presentan el núcleo arriba mencionado, especialmente aquellos que por lo menos en una de las posiciones 16, 17 o 18 presenten un sustituyente, tal como un grupo hidroxílico libre, esterificado o eterificado, un grupo carboxílico libre o esterificado o un grupo ceto libre o funcionalmente derivado, por ejemplo, cetalizado.

20.

Estos compuestos pueden poseer asimismo otros sustituyentes, como en el anillo A, por ejemplo, en posición 11, un grupo alooxi bajo, como un grupo metoxi. Preferentemente se utilizan compuestos de la fórmula:

1285

230870



5.

10.

15.

20.

25.

donde R significa hidrógeno o un grupo metoxi, R_2 un grupo hidroxílico y R_1 un grupo carboxílico libre o esterificado o R_2 un grupo hidroxílico esterificado y R_1 un grupo carboxílico esterificado. Como tales se denominarán el ácido reserpínico y sus ésteres con alcoholes, como metanol, etanol, propanol o butanol, la lactona del ácido reserpínico, los correspondientes compuestos de la serie deserpidínica, éster del ácido reserpínico, donde están esterificados tanto el grupo oxi como el grupo carboxílico, como reserpina, rescinamina, ésteres de alquilo reserpato bajos con ácidos, como ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido p-toluol-sulfónico, preferentemente ácidos carbónicos, tales como ácidos alcancarbonatos bajos alifáticos, especialmente sin sustituir o sustituidos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico o ácidos halogenoacéticos, ácidos carbónicos aromáticos, en primera línea ácido benzóico, ácido p-cloro-benzóico, ácido p-metilo-benzóico, ácido p-acetilo-amino-benzóico, ácidos salicílicos, ácido 3,4-dihidroxi-benzóico, ácido 3,5-dihidroxi-benzóico, ácido



- 2-metilo-4,6-dihidroxi-benzóico, ácido 2,3,4-trihidroxi-benzóico, ácidos benzóicos que por lo menos presenten un grupo alcoxi, tales como ácido 4-metoxi-benzóico, ácido 3,4-dimetoxi-benzóico, ácido 3,4-metileno-dioxi-benzóico, 5. ácido 3,4,5-trietoxi-benzóico o ácido 3,4,5-trimetoxi-benzóico, ácido siringaico, ácido O-carboetoxico, o ácido propoxi-siringaico, ácido vainillínico o ácido isovainillínico, ácidos carbónicos aralifáticos como ácidos amigdálico, tropaico, cinámico o 3,4,5-trimetoxi-cinámico, o ácidos 10. carbónicos monocíclicos, heterocíclicos, como ácido furánico, ácido tiofénico, ácido pirólico o piridin-carbónico, por ejemplo ácido furano-(2) carbónico, ácido tiofeno-(2)-carbónico, ácido nicotina-carbónico, ácido isonicotina-carbónico o ácido quinolinacarbónico, o los 15. correspondientes diésteres de la serie del ácido deserpidínico, como deserpidina. Como materias iniciales se pueden utilizar asimismo ácido 18-halogeno-desoxi-reserpínico y sus ésteres, reserpinol, deserpidinol, reserpidiol o deserpidindiol y sus ésteres, 3-epi-alloyohimbina, ácido 3-epi- α -yohimbínico y sus ésteres y reserpatos alquilo-anhidros 20.

Los materiales iniciales son conocidos o se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos, Así, se pueden obtener ácidos reserpínicos y sus mono y diésteres, por ejemplo según el procedimiento descrito en la patente 25. española nº 215.066, el ácido deserpidínico y sus mono- y diésteres según la patente nº 224.919. El procedimiento según la presente invención se puede efectuar con agentes N-oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno u ozón. Con ventaja se utilizarán sin embargo perácidos inorgánicos u 30. orgánicos, como ácido monoparsulfúrico, ácido p-toluol-



- persulfónico, en primer lugar ácidos percarbónicos como ácido peracético, ácido monoperoftálico y especialmente ácidos perbenzónicos como el propio ácido perbenzónico. La oxidación se puede efectuar en ausencia, preferentemente en presencia de agentes disolventes como benzol, toluol, cloruro etilénico, cloruro metilénico, clorofomo, éster acético y similares. Las materias iniciales se pueden aplicar tanto en su forma de base libre como en su forma de sales. Para evitar una oxidación del núcleo del
5. compuesto se evitarán preferentemente temperaturas de reacción elevadas y un exceso en agentes de oxidación.
10. Según el método de trabajo, se obtendrán los nuevos N-óxidos en forma libre o como sales. De los compuestos libres se pueden obtener las sales, en forma usual, por ejemplo añadiendo ácido. De las sales se obtienen, por
15. ejemplo tratándolas con álcali, las bases libres. En caso de que los compuestos obtenidos contengan ácidos carbónicos libres se pueden obtener de estos también sales con metales, como con metales alcalinos o alcalino-terrosos.
20. Los N-óxidos así obtenidos se pueden someter asimismo a aquellas reacciones que puedan transformar grupos funcionales en el anillo E. Así pues, se pueden tratar compuestos con grupos hidroxílicos y/o carboxílicos esterificados en el anillo E, como los N-óxidos de ácido reserpínico o
25. mono-N-óxidos de ácido deserpidínico y N-óxidos-diéster de ácido deserpidínico con agentes alcalinos saponificadores y aquellos con grupos oxi y/o carboxílico libre con agentes esterificadores. Según el método de trabajo es en este caso posible, por ejemplo, disociar ambos grupos éster o bien
30. saponificar solamente el grupo hidroxílico esterificado.



Para conseguir uno u otro objeto se puede trabajar con diferentes agentes saponificadores alcalinos, más fuertes o más débiles, o con los mismos bajo condiciones diferentes, como en presencia o ausencia de agua, a temperaturas más bajas o más elevadas o durante un espacio de tiempo más corto o más largo. Así se pueden hidrolizar ambos grupos éster mediante un calentamiento prolongado de los diésteres-N-óxidos con la solución de un hidrido de álcali, como hidróxido potásico, en un alcohol, como metanol. Si con los mismos medios se trata bajo condiciones más suaves, por ejemplo calentando solamente durante corto tiempo, entonces se disocia solamente el grupo oxi esterificado, Para la saponificación parcial y como agente saponificador alcalino se deja reaccionar especialmente un agente que dé un grupo hidroxílico esterificado libere el grupo hidroxílico bajo la formación de un éster, es decir, por alcoholisis, donde, según las condiciones aplicadas, se inicia una reacción del grupo carbalcoxi. Así se trabaja preferentemente en alcoholes exentos de agua en presencia de alcoholatos, como alcoholatos de alcalimetal o aluminio y otros medios que originen la alcoholisis, como carbonato de sodio o piperidina. En metanol absoluto, en presencia por ejemplo de un metilato de alcalimetal como metilato de sodio o butilato terc. de aluminio, piperidina o carbonato de sodio, se forma el éster metílico. Si la alcoholisis se efectúa en otros alcoholes absolutos como etanol o butanol, en presencia de los correspondientes alcoholatos, como por ejemplo etilato o butilato de sodio u otros agentes originadores de la alcoholisis, entonces se obtienen los correspondientes etilo o butilo-éster-N-óxidos. Los éster-N-



óxidos se pueden transformar, por ulterior tratamiento con un agente alcalino de **más** fuerte saponificación, en los correspondientes ácidos N-óxidos.

5. Los N-óxidos con grupo carboxílico esterificado se pueden obtener también si un ácido N-óxido se transforma directamente o a través de sus derivados funcionales en el éster con un alcohol. Para ello se puede tratar el ácido-N-óxido o una de sus sales con tales agentes esterificadores que puedan transformar un grupo carboxílico en un grupo carboxílico esterificado. Preferentemente se reacciona
10. un ácido-N-óxido con diazoalcanos, como diazometano o se esterifica con alcoholes, especialmente alcanoles, por ejemplo en presencia de ácidos fuertes, como ácidos halogeno-hidrógeno. Los compuestos de la presente invención se
15. pueden utilizar como productos intermedios para la obtención de medicamentos. Muestran en parte ya ellos mismos un efecto sedante y se pueden utilizar como medicamentos. Especialmente eficaces como sedantes son los N-óxidos de los diésteres de ácido reserpínico y deserpidínico y se pueden
20. utilizar como medicamentos en casos de estados nerviosos. Una ventaja especial de estos N-óxidos, a través de **sus** correspondientes aminas terciarias, es su aumentada solubilidad en disolventes polares, como alcoholes.

25. La invención abarca también aquellas modificaciones del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene **en** cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

30. La invención se describe en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1 -

5. A 640 mg. de deserpidina, disueltos en 30 cm³ de cloruro metilénico, se le agregan gota a gota, a 0°, 3,62 cm³ de una solución 0,61-n de ácido perbenzóico en cloroforno. Después de 15 minutos se lava con amoniaco diluido la solución de reacción, después con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza hasta secar. El residuo se cristaliza de una mezcla de cloruro metilénico y éster etílico de ácido acético húmedo obteniéndose así deserpidina-N-óxido del F.215-217° (descomp.)

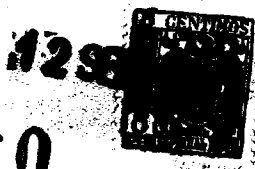
10. Agregando ácido clorhídrico a una solución metanólica de deserpidina-N-óxido se obtiene el deserpidina-N-óxido-hidrocloruro cristalino. En forma idéntica se puede obtener el correspondiente sulfato, nitrato, perclorato o fosfato.

EJEMPLO 2 -

20. 240 mg. de metilo-O-(3',4',5'-trimetoxi-cinamoyl)-deserpidato se disuelven en 50 cm³ de cloruro metilénico y se gotean 1,1 cm³ de una solución 0,61-n de ácido perbenzóico en cloruro metilénico a 0°. Se deja reposar 15 minutos, la solución se lava con amoniaco acuoso diluido, después con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza hasta secar. El residuo se cristaliza de éster acético húmedo obteniéndose así metilo-O-(3',4',5'- trimetoxi-cinamoyl)-deserpidato-N-óxido que funde a 214-216° bajo descomposición.

25. En forma análoga se obtiene partiendo de metilo-O-(3',4'-dimetoxi-benzoyl)-deserpidato el metilo-O-(3',4'-dimetoxi-benzoyl)-deserpidato-N-óxido del F 212-213° (descomposición).

30. de metilo-O-furoil-(2')-deserpidato



- el metilo-O-furoil-(2')-deserpídato-N-óxido,
F.218-220² (descomposición)
de reserpina el reserpina-N-óxido, F.218-220² (descomposición)
- 5. de rescinamina el rescinamina-N-óxido, F 217² (descomposición)
de metilo-O-acetilo-reserpato
el metilo-O-acetilo-reserpato-N-óxido F 258²
(descomposición)
de metilo-O-(O'-carbopropoxi-siringoil)-reserpato
- 10. el metilo-O-(O'-carbopropoxi-siringoil)-reserpato-N-óxido F 208-209² (descomposición)
de metilo-O-nicotinoil-reserpato
el metilo-O-nicotinoil-reserpato-N-óxido, F 206-208² (descomposición).

15. EJEMPLO 3 -

89mg. de metilo-O-acetilo-deserpídato, disueltos en 10 cm³ de cloruro metilénico se tratan gota a gota con 0,676 cm³ de una solución 0.615-n de ácido perbenzónico en cloroformo a 0² y se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 2. De esta manera se obtiene el metilo-O-acetilo-deserpídato-N-óxido del F 220² (descomposición).

20. EJEMPLO 4 -

A 47 mg. de m-butilo-O-acetilo-deserpídato, disueltos en 20 cm³ de cloruro metilénico, se le agregan 0,212 cm³ de una solución 0,945-n de ácido perbenzónico; en cloruro metilénico, se lava la mezcla de reacción con amoniaco diluido, después con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La solución se vaporiza hasta secar y el residuo, el n-butilo-O-acetilo-deserpídato-N-óxido, se recibe en metanol. Agregando ácido clorhídrico se obtiene el

30.



hidrocloruro cristalino del n-butilo-O-acetilo-deserpidoato-N-óxido del F.235-236^o (descomposición).

Si en lugar de ácido clorhídrico se utiliza ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, o ácido fosfórico entonces se obtienen las correspondientes sales sulfoácidas nitroácidas, percloroácidas o fosforoácidas. En forma análoga se obtiene partiendo de metilo-O-nicotinoil deserpidato

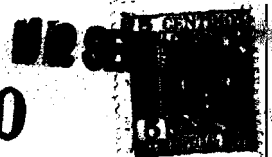
el metilo-O-nicotinoil-deserpidoato-N-óxido, F 208-209^o (descomposición) y de n-butilo-O-acetilo-reserpato el n-butilo-O-acetilo-reserpato-N-óxido, F.225-227^o (descomposición)

EJEMPLO 5 -

15. Una solución de 6,5 g. de reserpina en 200 cm³ de cloruro metilénico se mezcla gota a gota con 24,2 cm³ de una solución 0,892-n de ácido monoperftálico en cloroforno a -5^o. Se extrae la solución de reacción con amoniaco diluido, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza hasta secar. El residuo se resristaliza de acetato etílico húmedo y el reserpina-N-óxido así obtenido se sigue limpiando por cromatografía sobre óxido de aluminio activo. Funde a 218-220^o (descomposición).

25. EJEMPLO 6 -

22,8 cm³ de una solución 0,03-n de ozón en ácido acético-éster etílico se agregan a una solución de 204 mg. de reserpina en 50 cm³ de cloroforno. La mezcla se deja reposar durante 2 horas en el baño de hielo, se filtran los cristales que se han formado, se disuelven en



- una mezcla de cloruro metilénico, metanol y se agitan fuertemente con amoniaco diluido. Se lava entonces con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La solución obtenida se vaporiza hasta secar y el reserpina-N-óxido obtenido se
5. recristaliza de una mezcla de cloruro metilénico y acetato etílico húmedo. F 218-220°C (descomposición).

EJEMPLO 7 -

- A 0,20 g. de reserpina-N-óxido, disueltos en 5 cm³ de metanol, se agregan 0,4 g. de hidróxido potásico en
10. 1 cm³ de agua. La mezcla de reacción se hierve durante aproximadamente 2 horas al reflujo bajo nitrógeno. Después de enfriar se agregan 0,6 cm³ de ácido acético glacial, la mezcla se vaporiza en vacío hasta secar, el residuo se trata tres veces, cada una con 10 cm³ de acetona y se filtra
15. después de cada tratamiento. Los filtrados reunidos se vaporizan bajo presión reducida hasta secar y el ácido reserpínico-N-óxido ^{obtenido,} se recristaliza de metanol. F 240-242° (descomposición).

EJEMPLO 8 -

20. A una suspensión de 0.46 g. de ácido reserpínico-N-óxido en 15 cm³ de metanol, que para su parcial solución se calienta y después se enfría en baño de hielo, se agregan 120 cm³ de una solución etérea de diazometano (obtenido de 3,3 g. de nitrosometilo-úrea). La mezcla de reacción
25. se deja reposar varias horas, agitando de vez en cuando, en el baño de hielo, después a la temperatura del baño de hielo durante otras 1 1/2 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas aproximadamente, se vaporiza la solución bajo presión normal a 30 cm³ y en vacío hasta secar.
30. Se obtiene de esta manera metilo-reserpato-N-óxido bruto.

0.1 g. de éste se disuelven en 1 cm³ de metanol y se agregan 0.1 cm³ de un ácido nítrico al 17%. El metilo-reserpato-N-óxido-nitrato formado se filtra y se recristaliza de metanol. Este funde a 250-253° bajo descomposición.

5. En forma idéntica, partiendo de otros diazoalcanos como diazoetano o diazopropano se obtienen los correspondientes etilo- o propilo-reserpato-N-óxidos. Si en lugar de ácido reserpínico-N-óxido se parte de ácido deserpidínico-N-óxido entonces se obtienen los correspondientes alquilo-deserpidato-N-óxidos.

EJEMPLO 9 -

15. A 0.19 g. de reserpina-N-óxido se agrega una solución de 0.02 g. de sodio en 10 cm³ de metanol, se hierve la mezcla al reflujo durante 1/2 hora, se enfria ^{agregando} y se diluye con 10 cm³ de agua. La mezcla se acidifica/cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado, se extrae con 20 cm³ de éter y después otras dos veces, cada una con 10 cm³ de éter. Los extractos se lavan por separado con dos porciones de 5 cm³ de una solución de cloruro sódico
20. al 5%. Las dos soluciones cloruro sódicas se agregan a la fase acuosa obtenida durante la extracción, se pone básica la solución obtenida con amoníaco acuoso concentrado y se extrae tres veces, cada una con 10 cm³ de cloruro metilénico. Los extractos reunidos se secan sobre
25. carbonato potásico exento de agua y se vaporiza en vacío. El residuo se disuelve en acetato etílico, se filtra de las partes eventualmente no disueltas, la solución se vaporiza en vacío y el residuo sólido se disuelve nuevamente en 1 cm³ de metanol. A esta solución se añaden 0.1 cm³ de ácido
30. nítrico al 17% y después de filtrar se obtienen cristales

de metilo-reserpato-N-óxido-nitrato, que, después de recristalizar de metanol, funden a 249-251° bajo descomposición.

En forma idéntica, partiendo del etanolato de sodio se obtiene el etilo-reserpato-N-óxido.

5. EJEMPLO 10 -

0,411 g. de metilo-reserpato se tratan con 2,06 cm³ de una solución 0,962-n de ácido perbenzóico en cloruro metilénico. Se deja reposar durante 15 minutos en el baño de hielo, se vaporiza hasta secar y el residuo se recristaliza de metanol. De esta manera se obtiene el metilo-reserpato-N-óxido-benzoato del F 150° (descomposición).

En forma idéntica, se puede oxidar metilo-deserpidoato o ácido deserpidínico a metilo-deserpidoato-N-óxido o ácido deserpidínico-N-óxido.

15. Si se trata ácido reserpínico en forma análoga se obtiene ácido reserpínico-N-óxido-benzoato del F 222-225° (descomposición).

EJEMPLO 11 -

20. Reserpina-N-óxido se puede transformar en sus sales de la forma siguiente: A una solución de reserpina-N-óxido en etanol se agrega un ligero exceso de ácido perclórico cristalizándose entonces reserpina-N-óxido-perclorato del F 240-242° C (descomposición).

25. A una solución de reserpina-N-óxido en metanol se agrega un ligero exceso de ácido clorhídrico diluido, se filtra la sal obtenida y se cristaliza disolviendo en una mezcla de cloruro metilénico caliente y metanol y destilando el cloruro metilénico. De esta manera se obtiene el reserpina-N-óxido hidrocioruro del F 235-238° (descomposición).

30. En forma análoga se obtienen reserpina-N-óxido sulfato, F 236-237° (descomposición) reserpina-N-nitrato,

F 242-250^a (descomposición) y reserpina-N-óxido-oxalato
F 210-212^a (descomposición).

EJEMPLO 12 -

- 0,321 g. de 3-*epi*- α -*iohimbin* (alcaloide 3078)
5. disueltos en 30 cm³ de cloruro metilénico se tratan a 0^a con 2,92 cm³ de una solución 0,61-n de ácido benzóico en cloroforno. Después de reposar durante 15 minutos se vaporiza la mezcla de reacción hasta secar y se recristaliza de metanol-agua. El así obtenido *epi*- α -*iohimbin*-N-óxido-
10. benzoato sinteriza a 149^a C. y funde a 160^a C. El alcaloide 3078 que se utiliza como materia inicial se puede obtener por ejemplo de la manera siguiente: se filtran 40 kg. de material de raíz de *rauwolfia serpentina* Benth finamente pulverizada hasta que no se obtenga reacción alcaloide
15. positiva con la Reaccion Mayer. El extracto metanólico se vaporiza en vacío hasta secar, se agrega tierra diatomea y el residuo se trabaja 3 veces con un total de 20 l. de agua. Después se agregan 20 l. de éter que contenga 10% de metanol, se ajusta el valor pH a 7 agregando amoniacco acuoso,
20. se agita durante 10 minutos y se separa la capa orgánica. La solución acuosa se cubre nuevamente con 20 l. de éter que contenga 10 % de metanol y el pH se gradúa a 9,2. Después de agitar durante 10 minutos se separa la capa acuosa, se aclara filtrando la capa orgánica y se agita durante 30
25. segundos con 350 cm³ de ácido clorhídrico 2-n, La capa acuosa se separa rápidamente y la orgánica se extrae 4 veces con 150 cm³ de ácido clorhídrico 2-n, agitándose cada vez durante 2 minutos. Los dos primeros extractos ácidos se agregan al extracto I y los últimos 3 al extracto
30. II. Después de reposar durante 3 horas a 5^a se obtienen



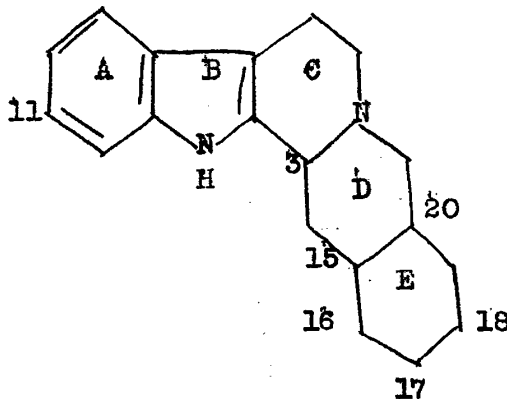
- del extracto I 35 g. y del extracto II 3,5 g. de material cristalino. Otra cantidad de 20 g. de material cristalino se obtiene de los filtrados después de 18 horas. Las lechias madres se reúnen y se precipitan las partes básicas agregando un exceso de amoniaco acuoso. Se agita la mezcla durante algunas horas y se deja reposar durante la noche a 5°, tomando entonces la precipitación gomosa una forma granulada.
5. **Filtrando**, se separa el precipitado ligeramente marrón, se le lava en agua y se seca en vacío a 40°. 7 g. de este residuo se disuelven en 50 cm³ de benzol, se absorben en 200 g. de óxido de aluminio de actividad media, que se lavó con ácido y se eluye de la columna con benzol, después con benzol que contenga cantidades cada vez mayores de acetona y finalmente con porciones de cada una 50 cm³ de metanol. Se obtiene el alcaloide 3078 de los tres primeros extractos metanólicos que se reunieron y se vaporizaron hasta secar. Este se puede recrystalizar de agua-metanol (1:1) y funde a 124-128° $[\alpha]_D^{26} = -96^{\circ}$ (en piridina).
- 10.
- 15.

N O T A

20. 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. Tambien se hace
25. constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en los Estados Unidos de America con fecha 23 de Septiembre de 1955, N° Ser.536.287 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del
30. referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención

por 20 años en España: " Procedimiento para la obtención de N-óxidos orgánicos nuevos"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de N-óxidos orgánicos nuevos, caracterizado porque compuestos que tienen el núcleo de la fórmula

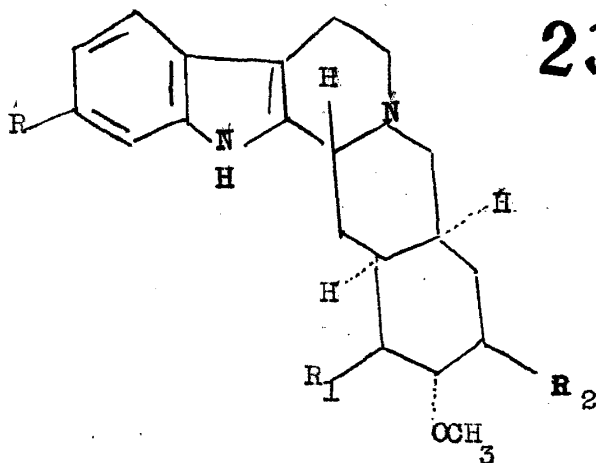


10.

15. que en las posiciones 3, 15 y 20 presentan la configuración estereoquímica de la reserpina y por lo menos un sustituyente en el anillo E, se tratan con agentes N-oxigenantes y, si se desea, los compuestos obtenidos con grupos hidroxílicos y/o carboxílicos esterificados en el anillo E se tratan con agentes saponificadores alcalinos y/o los
20. los compuestos obtenidos con grupos hidroxílicos y/o carboxílicos libres en el anillo E se reaccionan con agentes esterificantes y/o las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres o los compuestos libres en sus sales.

25. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de la fórmula

230870



5.

10. donde R significa hidrógeno o un grupo metoxi, R_2 un grupo hidroxílico y R_1 un grupo carboxílico libre o esterificado o donde R_2 significa un grupo hidroxílico esterificado y R_1 un grupo carboxílico esterificado, se utilizan como materia inicial.

15. 3^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan ácido deserpidínico, su monoéster o diéster.

4^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan ácido reserpínico, su monoéster o diéster.

20. 5^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan ésteres alquílicos bajos de ácido deserpidínico con grupo oxi libre o esterificado.

25. 6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a, 2^a y 4^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan ésteres alquílicos bajos de ácido reserpínico con grupo oxi libre o esterificado.

- 7^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a y 5^a, caracterizándose porque como materia inicial se utiliza deserpidina.
- 8^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a, 2^a 4^a y 6^a, caracterizándose porque como materia inicial se utiliza reserpina.
- 9^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a, 2^a, 4^a y 6^a, caracterizándose porque como materia inicial se utiliza rescinamina.
10. 10^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 9^a, caracterizándose porque como agentes N-oxidantes se utilizan perácidos.
- 11^o.- Procedimiento según reivindicaciones 1^a - 9^a, caracterizándose porque como agentes N-oxidantes se utilizan perácidos orgánicos.
15. 12^o.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 11^a, caracterizándose porque como agentes oxidantes se utilizan ácidos perbenzóicos.
- 13^o.- Procedimiento para la obtención de N-óxidos orgánicos nuevos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 20.

Madrid,

12 SEP. 1956

C I B A, Société Anonyme.

J. GÓMEZ ACEBO-INGOET
P.F.