



5. mente aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácido sulfúrico o fosfórico, o de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirogálico, oxálico, malónico, succínico, maleínico, fumarico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, citracóico hidroximaleínico o dihidroximaleínico, ó ácidos benzóico fenilacético, 4-amino benzoíco, 4-hidroxi-benzoíco, antranílico, cinamónico, amigdálico, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-fenoxi-benzoíco, o 2-acetoxi-benzóico, ó
10. ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico o p-tolueno-sulfónico.

15. El nuevo éster se puede presentar en forma del racemato o en forma de uno de los dos antípodos, preferentemente posee la configuración correspondiente a la reserpina obtenida de las plantas de clase rauwolfia, es decir, se presenta en su forma de giro a izquierdas.

20. El nuevo compuesto, especialmente en su antípoda de giro a izquierdas, y sus sales, muestran un efecto preferentemente sedante resp. propiedades tranquilizadoras y solo un reducido efecto antihipertensivo. Se caracteriza especialmente porque, contrario a los alcaloides naturales con su efecto farmacológico de iniciación lenta y a menudo de duración indeseadamente larga, desarrollan su efecto
25. considerablemente antes y a través de un periodo de tiempo bien limitado, es decir, la medicación se controla de esta manera más fácilmente. Las sales de aplicación terapéutica del nuevo compuesto, preferentemente las sales de adición con ácidos minerales, son de solubilidad relativamente
30. buena en agua y por esta razón son de extraordinaria

259870



5. importancia para la obtención de solución inyectables acuosas o preparados de aplicación oral, tal como elixir. Esto vale especialmente para el hidrocloruro del éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto como medicamentos en la medicina humana y veterinaria, preferentemente como sedantes resp. tranquilizadores para el tratamiento de la hiperactividad, estados de tensión y de excitación. Para ello se pueden emplear por ejemplo en
10. forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos por ejemplo junto con vehículos farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo oral o perentel. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para la variación de la presión osmótica y de tope. Pueden contener también otros materiales terapéuticamente valiosos, por ejemplo medios hipotensivos. El contenido en nuevo éter se encuentra ventajosamente en 0,05 - 10%.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Los nuevos compuestos se pueden emplear, sin



embargo, también junto con los alimentos de animales resp. materiales vehiculos, usuales como forrajes o en la medicina veterinaria. Pero también pueden servir como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos.

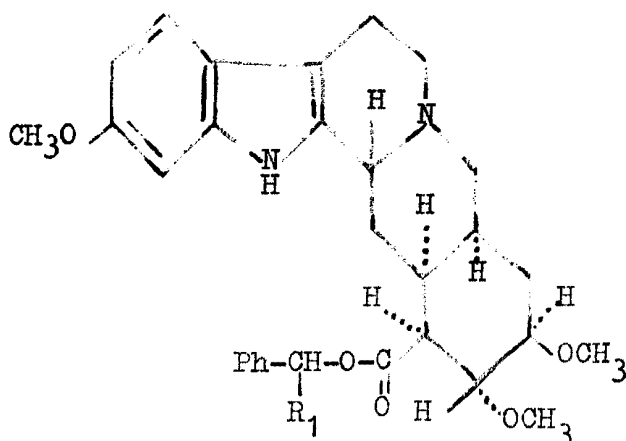
5.
El nuevo éster metílico del ácido 18-0-metilo-resérpico y sus sales se obtienen transformando el ácido 18-0-metilo-resérpico, o sus sales, en el éster metílico o descuaternizando las sales del éster metílico del ácido 18-0-metilo-resérpico cuaternarios o reduciendo el éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-0-metilo-resérpico o las sales del mismo al compuesto epi-alloyohimbánico o epimerizando el éster metílico del ácido 18-0-metilo-isoresérpico o sus sales en la posición 3 ó reesterizando el éster del ácido 18-0-metilo-resérpico o sus sales con metanol, o reduciendo el N-óxido del éster metílico del ácido 18-0-metilo-resérpico o sus sales y, si se desea, transformando la base libre obtenida en sales o las sales obtenidas en la base libre.
- 10.
- 15.
20.
La esterización del ácido 18-0-metílico se efectúa según métodos conocidos, por ejemplo por reacción del mencionado ácido, que se encuentra convenientemente en disolvente o diluyente adecuado, por ejemplo éteres, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano, alcanoles bajos, tal como metanol o etanol, o hidrocarburos halogenados, tal como cloroformo o cloruro metilénico, con diazometano. Este último se emplea preferentemente disuelto en un disolvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como éter dietílico o se destila de su solución a la solución del material de partida. Terminada la reacción se destruye el exceso en componente diazo, por ejemplo mediante adición de un
- 25.
- 30.

259870



5. ácido carbónico, tal como ácido acético o benzoico. El ácido 18-O-metilo-resérpico empleado como producto inicial y sus sales se pueden obtener por ejemplo según nuestra solicitud de patente Case SU 240/1-3/B por eterización de ésteres del ácido resérpico o de sus sales con diazometano en presencia de ácidos Lewis inorgánicos fuertes y ulterior hidrólisis o hidrogenólisis de los compuestos obtenidos.

10. La hidrólisis del éster del ácido 18-O-metilo-resérpico, donde el resto de éster contiene más de 1 átomo de carbono, se efectúa según métodos conocidos, por ejemplo mediante tratamiento del éster, bien con hidróxido de metal alcalino, tal como sodio o hidróxido potásico, en un alcohol bajo, tal como metanol o etanol, preferentemente en mezclas acuosas de los mismos, o con un ácido, por ejemplo. Un ácido halógeno-hidrogénico, tal como ácido bromo-hidrogénico o un ácido alcanocarbónico bajo, tal como ácido acético glacial. Si el ácido 18-O-metilo-resérpico se prepara por hidrogenólisis de los ésteres correspondientes entonces se parte para ello preferentemente de los ésteres 1-arilo-alquilo bajos, especialmente de aquellos de la fórmula I



259870



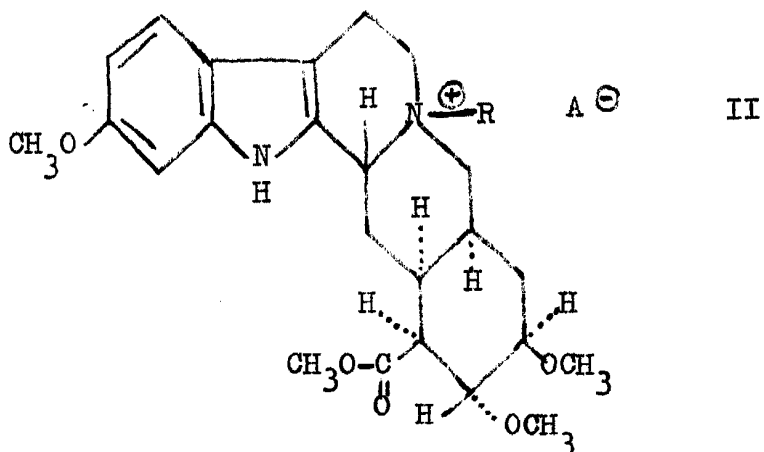
5. donde Ph está por un resto fenílico, por ejemplo por un resto fenílico insustituído o sustituido por alquilo bajo tal como metilo, alcoxi bajo, tal como metoxi, o halógeno tal como cloro o bromo y R_1 representa preferentemente hidrógeno, pero también alquilo bajo, tal como metilo, etilo ó n-propilo, o se emplean sus sales.
10. La hidrogenólisis se efectúa preferentemente en un disolvente, por ejemplo un alcohol bajo, tal como metanol o etanol, por reacción de hidrógeno en presencia de un catalizador conteniendo un elemento del grupo 8^o de sistema periódico, tal como paladio en carbón vegetal, en la mayoría de los casos a presión normal y a temperatura de ambiente, en caso necesario también a presión mas elevada y/o temperatura más alta.
15. Los ésteres 1-arilo-alquilo bajo empleados especialmente para la hidrogenólisis, en especial aquellos de la fórmula I, se pueden obtener por alcoholólisis de lactona del ácido 16,18-resérpico o de sus sales y ulterior eterización del grupo 18-hidroxílico. El alcohol
20. bajo 1-arílico empleado para la alcoholólisis, por ejemplo uno de la fórmula $Ph-\underset{R_1}{CH}-OH$, donde Ph y R_1 tienen el el significado indicado para la fórmula 1, se reacciona en presencia de un catalizador correspondiente, por ejemplo un compuesto de metal alcalino, tal como sodio o potasio, de alcohol o de cianuro potásico o hidróxido de bencilo-
25. trimetiloamónio, con la lactona, bajo enfriamiento, a temperatura de ambiente o preferentemente a temperatura más elevada, en caso necesario bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno. Los ésteres 1-arilo-alquilo bajo del
30. ácido resérpico obtenidos, o sus sales, se pueden entonces



259870

eterizar con diazometano en presencia de un ácido Lewis inorgánico fuerte, tal como ácido fluobórico, a los productos iniciales deseados, por ejemplo aquellos de la fórmula I.

5. Si los nuevos compuestos se obtienen de sales cuaternarias del éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico, entonces se parte preferentemente de los compuestos de la fórmula II



10. donde R, representa un resto orgánico dissociable, por ejemplo un resto hidrocarburo sustituido o sin sustituir, de carácter alifático, y A está por un anión.

15. Un resto hidrocarburo insustituido, de carácter alifático, R significa por ejemplo alquilo bajo, preferentemente con 1-4 átomos de carbono, tal como metilo etilo, n- ó i-propilo ó n-butilo, alqueno bajo, especialmente con 3-5 átomos de carbono, tal como alilo, metalilo ó butenilo-(2). Como sustituyentes del resto hidrocarburo R pueden mencionarse por ejemplo los siguientes grupos:
20. los grupos eterizados de hidróxilo o mercapto, por ejemplo alcoxi bajo o alquilo bajo-mercapto, preferentemente con 1-4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi,

259870



5. resp. metilo- ó etilo-mercapto, átomos de halógeno, tal como cloro o bromo, carbo-alcoxi bajo, tal como carbo-metoxi o carboetoxi, ariloxi ó arilomercapto, por ejemplo ariloxi mono- o bicíclico o arilomercapto, tal como fenoxi o fenilomercapto o arilo-alcoxi bajo, resp. arilo-alquilo bajo mercapto, tal como benciloxi, difenil-metoxi, bencil-mercapto o difenil^{metil}mercapto, pudiendo los restos arílicos estar aún sustituidos, por ejemplo, por alquilo bajo, tal como metilo o etilo, alcoxi bajo, tal como metoxi o etoxi, halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo, nitro o amino, por ejemplo di-alquilo bajo-amino, tal como dimetiloamino.
- 10.

15. El resto hidrocarburo, que une los mencionados sustituyentes con el átomo de nitrógeno cuaternario, es preferentemente un grupo de alquilenos bajo, tal como metileno, 1,1- ó 1,2-etileno o 1,1-propileno.

20. Otros restos de hidrocarburo R son, por ejemplo, también los grupos arilo-alquilo bajo- ó -alquénílicos, donde arilo está por restos arílicos mono- ó bicíclicos, tal como fenilo, 1- ó 2-naftilo, y el resto alquénico contiene preferentemente 1-4, el resto alquénico 3-5 átomos de carbono, pudiendo los restos arílicos contener ulteriores sustituyentes de núcleo, por ejemplo los arriba indicados.

25. Restos preferentes R son los siguientes:
arilo-alquilo bajo monocíclico, especialmente arilmetilo ó -etilo, tal como bencilo, difenilometilo, tritilo o 1-feniletilo, alcoxi bajo-alquilo bajo, especialmente alcoxi bajo- metilo, tal como metoxi-, etoxi-, n- ó i-propoxi-metilo, aralcoxi-alquilo bajo monocíclico, preferentemente aralcoxi-metilo, tal como benciloxi-meti-
- 30.



- lo- alquilo bajo-mercapto-alquilo bajo, especialmente alquilo bajo-mercapto-metilo, tal como metilo- ó etilomercapto-metilo, aralquilomercapto-alquilo bajo monocíclico, especialmente aralquilomercapto-metilo, tal como bencilomercapto-metilo, halógeno-alquilo bajo, preferentemente halógenometilo, tal como cloro- ó bromoetilo o carbalcoxi-alquilo bajo, especialmente carbalcoxi-metilo, tal como carbometoxi- ó carboetoxi-metilo.
- 5.
- El anión A en la fórmula II está preferentemente por el de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, bromo- ó yodohidrogénico, ácido sulfúrico, ó ácido fluobórico, o de un ácido orgánico fuerte, preferentemente de un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido p-toluenosulfónico.
- 10.
- La descuaternización se efectúa según la clase del grupo cuaternario, bien por pirolísis, hidrólisis, hidrogenólisis simple o desulfurante.
- 15.
- La descuaternización pirolítica se efectúa preferentemente bajo presión reducida y, si se desea, en un disolvente de alto punto de ebullición y/o bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.
- 20.
- Los mencionados grupos hidroximetílicos eterizados, por ejemplo los grupos alcoxi bajo-metílico, benciloximetílico, halógeno-metílico o carbo-alcoxi bajo-metílico se pueden dissociar también hidrolíticamente, por ejemplo por tratamiento de los compuestos cuaternarios con ácidos inorgánicos diluidos, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
- 25.
- Los grupos arilometílico o etílico ó aralcoxi-metílico se pueden retirar, por ejemplo, por hidrogenólisis.
- 30.

259872



Para ello se deja reaccionar hidrógeno sobre los compuestos cuaternarios en presencia de un catalizador que contenga un metal del 8º grupo del sistema periódico, por ejemplo níquel o palladio.

5. Los grupos mercaptometálicos eterizados, tal como por ejemplo los grupos alquilo bajo mercaptometálico ó arilomercapto-metálico o aralquilomercaptometálico se pueden disociar por ejemplo por hidrogenólisis desulfurante, preferentemente en presencia de un catalizador adecuado para ello, tal como níquel Raney o paladio.
10. Los compuestos cuaternarios empleados como material de partida se obtienen por ejemplo del éster metálico del ácido reséptico, o de sus sales por reacción, de un alcohol esterizado reaccionable, preferentemente de un alcohol sin sustituir o sustituido, de carácter alifático, por ejemplo de un alcohol de la fórmula R-OH donde R tiene el significado de arriba.
15. Los alcoholes esterizados reaccionables, empleados para la cuaternización, son especialmente aquellos que se obtienen con ácidos inorgánicos fuertes, por ejemplo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromo- o yodohidrogénicos o ácido sulfúrico, ó ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácido p-toluenosulfónico.
20. La cuaternización se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte, enfriando, a temperatura de ambiente o a temperatura más elevada, si es necesario, bajo presión o bajo un gas inerte, por ejemplo
25. nitrógeno. Las sales de éster metálico del ácido resér-
- 30.



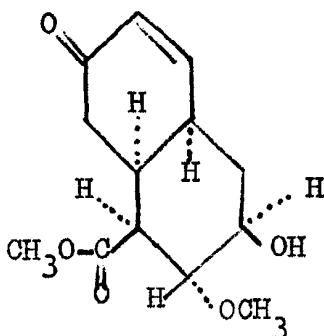
- pico cuaternarias obtenidas, preferentemente aquellas que, aparte del grupo 18-hidroxílico libre, corresponden a la fórmula II, se pueden transformar en los compuestos eterizados en la posición 18 por ejemplo por reacción de diazometano en presencia de un ácido inorgánico Lewis fuerte, por ejemplo fluobórico.
- 5.
- La cuaternización se puede efectuar sin embargo también simultáneamente con la eterización del éster metílico del ácido resérpico o de una sal del mismo, con diazometano en presencia de un ácido orgánico Lewis fuerte especialmente cuando el diazometano se emplea en gran exceso.
- 10.
- Si los nuevos compuestos se preparan de éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico, o sales del mismo, entonces se emplean aquellos donde la posición 3,4 o la posición 3,14 esté ligada por una unión doble. Si la unión doble abarca la posición 3,4, entonces el átomo 4-N es cuaternario y se liga con el anión de un ácido, preferentemente de ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido halógeno-hidrogénico, tal como ácido clorhídrico o ácido bromohidrogénico, un ácido fosfórico, por ejemplo un ácido halogenofosfórico, tal como ácido clorofosfórico o de ácido perclórico o un ácido orgánico, tal como ácido acético.
- 15.
- 20.
- 25.
- La reducción se efectúa preferentemente con hidrógeno nascente, por ejemplo por reacción de un metal sobre una solución del material inicial en un ácido. Ventajosamente se efectúa la reducción con cinc en presencia de ácido perclórico acuoso y/o otro ácido, por ejemplo ácido acético, pues aquí transcurre la reacción con
- 30.



- rapidez y el contacto del producto de salida y resp. del final con el medio ácido se puede mantener a un mínimo. También otros diluyentes orgánicos, por ejemplo éter, tal como tetrahidrofurano ó p-dioxano, o alcanones bajos, tal como acetona, se pueden emplear adicionalmente si se desea, junto con agua. La reducción se puede realizar a temperatura de ambiente, si es necesario enfriando o a temperatura más elevada. El producto de reacción se obtiene por ejemplo por neutralización de la mezcla de reacción, en caso dado concentrada por evaporación, con un medio alcalino, por ejemplo amoníaco y extracción con un disolvente, tal como cloruro metilénico.
- 5.
- 10.

Los compuestos Δ^3 -dehidro empleados como producto de partida se pueden obtener por ejemplo como sigue:

15. Ester metílico del ácido 2 α -metoxi-3 β -hidroxi-7-oxo-1 α ,2 β ,3 α ,3,7,8,9 α ,10 α -octahidronaftalina-1 β -carbónico, de la fórmula III

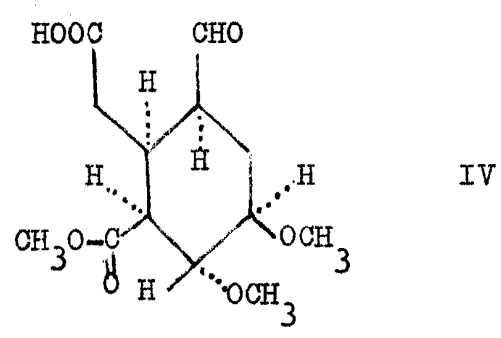


III

- se metiliza en la posición 3 β , por ejemplo por reacción de diazometano, en presencia de un catalizador de eterización, por ejemplo ácido fluobórico. El compuesto obtenido se oxida entonces, por ejemplo por tratamiento con tetróxido de osmio en solución acuosa y a continuación con clorato
- 20.

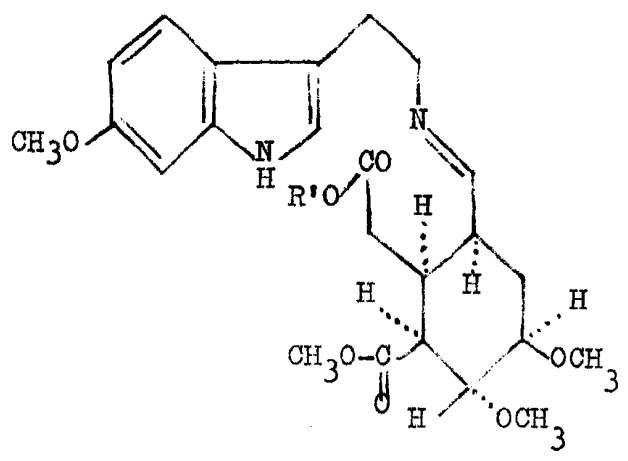
259870

sódico al éster metílico del ácido 2 α , 3 β -dimetoxi-5 α , 6 α -dihidroxi-7-oxo-1 α , 2 β , 3 α , 4, 5 β , 6 β , 7, 8, 9 α , 10 α -decahidronaftalina-1 β -carbónico. El compuesto así obtenido se disocia oxidativamente por ejemplo con ácido periódico acuoso al éster metílico del ácido 2 α , 3 β -dimetoxi-5 β -aldehído-6 β -carboximetilo-1 α , 2 β , 3 α , 5, 5 α , 6 α -hexahidrobencol-1 β -carbónico de la fórmula IV



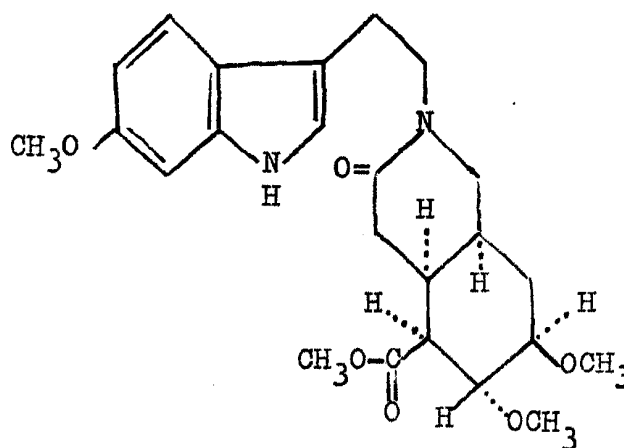
El grupo carboxílico libre se esteriza entonces, por ejemplo con un compuesto diazo de un hidrocarburo, por ejemplo un diazo alcano bajo, tal como diazometano ó -etano, y el compuesto obtenido se condensa con 6-metoxi-triptamina en un disolvente inerte, tal como benzol al éster metílico del ácido 4,12-dehidro-3-alcoxi bajo-18-0-metilo-3-oxo-2,3;3,4-bis-seco-resérpico de la fórmula

15. V





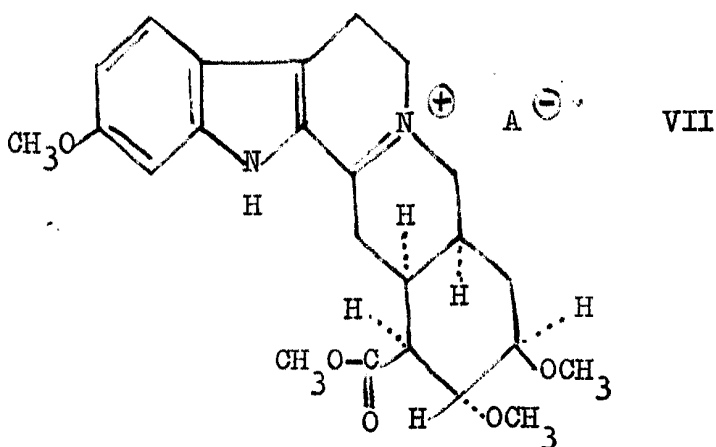
5. donde R' está por alquilo bajo. Mediante tratamiento con un medio de reducción, por ejemplo un borohidruro, tal como borohidruro sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol bajo, tal como metanol o etanol, si es necesario en presencia de un activador, tal como cloruro de aluminio, se puede transformar la base de Schiff obtenida en el correspondiente éster metílico del ácido 3-alcoxi bajo-18-O-metilo-3-oxo-2,3;3,4-bis-seco-resérpico; aquí se puede presentar hidrólisis de uno o de ambos grupos
10. carboxílicos esterizados. Efectuado ésto, entonces se vuelven a esterizar los grupos carboxílicos libres, por ejemplo con diazometano. El compuesto obtenido se transforma entonces, por ejemplo por tratamiento con un anhídrido de ácido carbónico, tal como anhídrido del ácido acético, en el éster metílico del ácido 18-O-metilo-3-oxo-2,3-seco-resérpico de la fórmula VI
- 15.



De éste se pueden obtener los compuestos Δ^3 -dehidro deseados, empleados como material de partida, por ejemplo por reacción de agentes ácidos, por ejemplo halogenuros fosfóri-



cos, tal como tri- ó penta-cloruro de fósforo, ó preferentemente oxihalogenuros de fósforo, tal como oxiclорuro de fósforo. La transformación del compuesto 3,4-dehidro de la fórmula VII



5. donde A significa un anión, por ejemplo el anión del medio de condensación empleado para la reacción final de anillo, respectivamente aquél de ácido así formado, en la base libre, es decir, probablemente en el correspondiente compuesto 3,4-dehidro, se efectua por ejemplo por tratamiento con un medio alcalino, tal como amoniaco ó carbonato ó hidrógeno-carbonato de sodio o potasio. En medio ácido, la base libre forma sales, en las cuales nuevamente se encuentra el compuesto 3,4-dehidro.

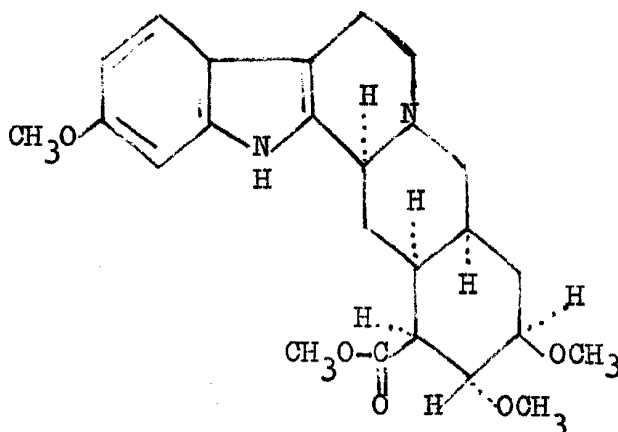
10. Los mencionados compuestos Δ^3 -dehidro se pueden obtener también por eterización de éster metílico del ácido 3-oxo-2,3-seco-resérpico y ulterior cierre de anillo. La eterización se efectúa por ejemplo por reacción del compuesto 2,3-seco con diazometano en presencia de un
- 15.

259870



- ácido inorgánico Lewis fuerte. Pero también se puede eterizar el compuesto 2,3-seco con metanol reaccionablemente esterizado en presencia de los correspondientes catalizadores. Metanol reaccionablemente esterizado es, por ejemplo, aquel que se obtiene con ácidos fuertes, por ejemplo ácidos inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido bromo- ó yodohidrogénico ó ácido sulfúrico, ó ácidos orgánicos, especialmente ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácido p-toluenosulfónico. Ventajosamente se puede efectuar la eterización con sulfato dimetílico, preferentemente en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o potasio, ó cloruro, bromuro o yoduro metílicos, especialmente en presencia de un medio básico, tal como óxido de plata húmedo. La reacción de cierre de anillo se efectúa a continuación según el método arriba indicado.

Además, los nuevos compuestos se pueden obtener también por epimerización del éster metílico del ácido 18-O-metilo-isoresérpico de la fórmula VIII

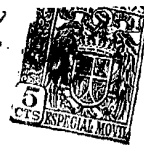


VIII



o de sus sales.

- La epimerización se efectúa por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido carbónico orgánico, preferentemente un ácido carbónico alifático, por ejemplo un ácido alcano bajo-carbónico, tal como ácido acético o propiónico
5. especialmente ácido acético glacial, ó un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo un ácido sulfónico aromático, ó un ácido alcano bajo-sulfónico, tal como ácido metanosulfónico ó un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácidos halogenohidrogénicos, tal como ácido clorhídrico, o mezclas de ácidos,
10. por ejemplo ácidos arilsulfónicos con ácidos carbónicos alifáticos, tal como ácido p-toluenosulfónico en ácido acético glacial. La reacción se efectúa en presencia o ausencia de diluyentes adicionales. Se puede emplear el ácido p-toluenosulfónico por ejemplo en presencia de una
15. base orgánica, tal como colidina, mientras que el ácido clorhídrico se emplea en alcanoles bajos anhidros, tal como metanol o etanol. La epimerización se puede realizar a temperatura de ambiente, preferentemente a temperatura más elevada y/o bajo presión y/o en una atmósfera de nitrógeno.
20. Máximos rendimientos se logran en tales reacciones de transposición desplazando, mediante eliminación del producto deseado, del medio de reacción el equilibrio hacia el lado del desarrollo completo de la reacción. La separación del producto de reacción del material de partida se
25. puede facilitar considerando sus solubilidades relativas y mediante selección de disolventes adecuados. Así se puede separar el producto de reacción o una sal del mismo del producto de partida, bien por cristalización fraccionada de disolventes adecuados o bien por absorción en material
- 30.



25 18 13

- adecuado, tal como óxido de aluminio o papel y ulterior elución fraccionada, pudiéndose retornar el producto inicial restante de nuevo a la reacción de transposición. El éster metílico del ácido 18-O-metilo-isoresérpico,
5. empleado como producto de partida, de la fórmula VIII se puede obtener de los antes mencionados compuestos Δ^3 -dehído por hidrización catalítica o por reacción de hidruro bimetálico ligero o una amalgama de metal ligero. La reacción de hidrógeno se efectúa por ejemplo en presencia de
10. un catalizador que contenga un metal del 8º grupo del sistema periódico, tal como níquel Raney, preferentemente en un diluyente, por ejemplo un alcohol bajo, tal como metano o etanol, a presión normal o aumentada y/o bajo refrigeración, a temperatura de ambiente o temperatura aumentada.
15. Si se reduce con un hidruro de bimetal ligero, entonces se emplea preferentemente un borohidruro de metal alcalino o alcalino terroso, tal como borohidruro de litio, sodio o potasio, o borohidruro de calcio, estrontio o bario, o un borohidruro de metal alcalino-alcoxi bajo, tal como boro-
20. hidruro de sodio-trimetoxi, preferentemente en presencia de diluyente, por ejemplo un alcohol bajo, tal como metanol o etanol, o de una formamida, tal como la misma formamida o formamida dimetílica. Si es necesario se efectúa la reacción con hidruro a temperatura más elevada y bajo un gas
25. inerte, por ejemplo nitrógeno. La reducción con una amalgama de metal ligero se puede realizar por ejemplo con una amalgama de metal alcalino, tal como amalgama de sodio o con amalgama de aluminio en presencia de un diluyente acuoso, tal como éter húmedo.
30. Además, el éster metílico del ácido 18-O-metilo-

259379



5. isoresérpico empleado para la epimerización se puede obtener por eterización del éster metílico del ácido isoresérpico o de sus sales. La eterización se efectúa, como ya se indicó anteriormente, por ejemplo por tratamiento con diazometano, en presencia de un ácido inorgánico Lewis fuerte, tal como ácido fluobórico.

10. Si los nuevos compuestos se obtuvieron de éster del ácido 18-O-metilo-resérpico o de sus sales por reesterización con metanol, entonces como catalizador de reesterización se emplean materias ácidas o básicas, por ejemplo ácidos inorgánicos, tal como ácido wolfrámico, o ácidos orgánicos, tal como ácido p-toluenosulfónico, preferentemente, sin embargo, alcoholatos de metal alcalino, tal como alcoholatos de litio, sodio o potasio, alcoholatos de metal alcalino, tal como alcoholatos de estroncio o de bario, ó alcoholatos de aluminio, especialmente aquellos del metanol empleado para la reesterización, o cianuros de metal alcalino, tal como cianuro potásico, o bases amónica cuaternarias fuertes, tal como hidróxido de bencilo-trimetiloamónio..

15. Además del metanol empleado como componente de reacción, se pueden utilizar otros disolventes o diluyentes inertes, por ejemplo hidrocarburos aromáticos, tal como benzol o tolueno. La reesterización se efectúa a temperatura de ambiente, si es necesario a temperatura más elevada, y/o presión elevada y/o bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

20. 25.

30. Los ésteres del ácido 18-O-metilo-resérpico, empleados como producto de partida, se pueden obtener por ejemplo según nuestra solicitud de patente (Case SU 240/1-3/B) por eterización de ésteres del ácido resérpico.



253870

co o de sus sales con diazometano en presencia de ácidos inorgánicos Lewis fuertes, tal como ácido fluobórico.

5. La obtención del nuevo éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico nuevo y de sus sales por reducción de su N-óxido o de sus sales, se efectua por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador que contenga un metal del 8º grupo del sistema periódico, tal como níquel Raney, óxido de platino o paladio, o hidrógeno nascente, tal y como se obtiene por la reacción
10. de un metal pesado, por ejemplo hierro, cinc o estaño, sobre ácidos, por ejemplo ácido acético.
15. El N-óxido del éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico empleado, se puede obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo por reacción de un medio de N-oxidación sobre éster metílico del ácido resérpico, que preferentemente se encuentre en solución en un líquido inerte. Como medio de N-oxidación se pueden mencionar por ejemplo el agua oxigenada, ozón, ácido persulfúrico o especialmente los perácidos orgánicos, tal como ácido
20. peracético, perbenzóico, monoperftálico o p-tolueno-per-sulfónico. Los líquidos inertes empleados para la oxidación como disolventes o diluyentes son, por ejemplo alcanos bajos halogenados, tal como cloroformo, cloruro metilénico o etilénico, o alcoholes bajos, tal como metanol o etanol.
25. Para la N-oxidación se evitará convenientemente tanto cada exceso de medio de oxidación como también temperatura aumentada, para evitar así variaciones oxidativas de otra índole. El N-óxido o sus sales así obtenidas se pueden eterizar a
30. continuación por ejemplo con diazometano en presencia de ácidos inorgánicos Lewis fuertes, tal como ácido fluobórico. Los derivados resérpicos, resp. sus sales, empleados para



- la reacción de arriba se pueden presentar en forma de racematos o en forma de antípodas. Preferentemente poseen estos la configuración correspondiente a la reserpina de giro a izquierdas obtenida de las plantas de la clase rauwolfia. Igualmente puede el nuevo éster metílico del ácido 18-0-metilo-resérpico, y sus sales presentarse de acuerdo con el producto de partida, como racemato o en forma de los antípodas ópticos. El éster metílico del ácido 18-0-metilo-resérpico racémico se puede separar por ejemplo como sigue: La base racémica libre, por ejemplo disuelta en un alcohol bajo, tal como metanol, etanol, n- ó i-propanol, o un hidrocarburo halógenado, alifático, bajo, tal como cloruro metilénico o cloroformo, se reacciona con un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ejemplo a base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas de las nuevas bases por reacción con medios alcalinos. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son las formas D y L del ácido tártrico, ácido di-o-toluido tártrico, ácido málico, ácido amigdalico, ácido 10-alcanfor sulfónico o ácido de China.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Las formas ópticamente activas de los compuestos arriba mencionados se pueden obtener también con ayuda de métodos bioquímicos.

- 25.
- 30.
- Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtiene el nuevo compuesto en forma libre o en forma de sus sales. Así se pueden obtener de ellos, por ejemplo sales básicas, neutras, ácidas o mixtas, en caso dado también hemi-, mono- sesqui- o polihidratos. Las sales del nuevo compuesto se pueden

259870



- transformar, en forma en si conocida, en las bases libres, por ejemplo por reacción en un medio básico, por ejemplo amoniaco acuoso. La base libre, a su vez, se pueden transformar en sales de adición de ácido, o por ejemplo por
5. reacción con uno de los ácidos inorgánicos u orgánicos, terapéuticamente aplicables, mencionados al principio, si se desea, en presencia de un diluyente, por ejemplo de un alcohol, tal como metanol, etanol, n- ó i-propanol, un
10. hidrocarburo alifático, halogenado, tal como cloruro metilénico o cloroformo, o en una mezcla de estos, si se desea, también en presencia de agua.

- La invención se refiere también a aquellas formas de variación del procedimiento en las que se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del
15. procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o en la que los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o se emplean en forma de las sales.

20. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

EJEMPLO I

25. Una solución de 0,5 g de ácido (-)-18-O-metiloresérpico en una mezcla de metanol-cloruro-metilénico se agrega a una solución de diazometano, la mezcla de reacción se deja reposar durante algún tiempo, se destruye en diazometano en exceso mediante adición de ácido benzoico y se concentra por evaporación. El residuo se mezcla
30. entonces con poco amoniaco, se extrae con cloruro metilénico

259870



5. nico y después de evaporar el medio de extracción se obtiene el éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico que se cristaliza de una mezcla de benzol-ciclohexano. P.F. 235-237° $\alpha_D^{25} = -111^\circ$ (en cloroformo). En igual forma se puede, partiendo del ácido d,1-18-O-metilo-resérpico, obtener el éster metílico del ácido d,1-18-O-metilo-resérpico.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

10. a) 1 g de éster etílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico, disuelto en etanol acuoso, se saponifica con 0,5 g de hidróxido sódico y a continuación se evapora el disolvente. El residuo se trata con ácido clorhídrico, se limpia en forma usual y el ácido (-)-18-O-metilo-resérpico obtenido se vuelve a separar por reacción del hidrocloreuro con amoníaco.

15. b) 1 g de lactona del ácido (-)-resérpico se transforma con alcohol bencílico, en presencia de bencilato sódico, en el éster bencílico del ácido (-)-resérpico y este se eteriza por reacción con diazometano a -10 hasta -15° en presencia de solución de ácido fluobórico etérica al éster bencílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico. De éste se obtiene el ácido (-)-18-O-metilo-resérpico deseado por reacción de hidrógeno en presencia de paladio en carbón vegetal.

20. La solución del ácido fluobórico empleado para la eterización se obtiene de la siguiente manera:

25. Acido fluobórico comercial, acuoso, aprox. al 50 % se concentra por evaporación parcial del agua, bajo presión reducida, hasta una solución aprox. 14-n, deter-
- 30.

259873



- minándose la concentración de la solución por titración con sosa cáustica standard. 1 cm³ de este ácido fluobórico concentrado se diluye entonces con 110 cm³ de éter abs. y 30 cm³ de cloruro metilénico a una solución de aprox. 0,1-n.
5. La obtención del éster etílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico y el método de la eterización con compuesto diazo en presencia de ácido fluobórico está descrito en la solicitud n^o (Case SU 240/1-3/B).

EJEMPLO II

10. A una solución de 1,5 g de éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico en 25 cm³ de acetona se gotea, a temperatura de ambiente, agitando, hasta la reacción rojo al congo, ácido clorhídrico concentrado. Los cristales que se separan al rascar en las paredes del
15. recipiente de hidrocloreuro del éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico se filtran y se lavan con acetona fría. P.F. 237-242^o (descomposición).

EJEMPLO III

20. A una mezcla de 0,75 g de éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico (donde la doble unión se encuentra probablemente en la posición 3,14), 8 cm³ de tetrahidrofurano, 8 cm³ de acetona y 7,2 cm³ de agua se agrega agitando 0,8 cm³ de ácido perclórico al 70% y 0,7 g de polvo de cinc, y la mezcla de reacción mantenida bajo
25. una atmósfera de nitrógeno se sigue agitando durante 15 minutos hirviendo. A continuación se evaporan los disolventes bajo presión reducida, el residuo aceitoso se disuelve en una mezcla 3:2 de acetona-agua, se agrega amoniaco acuoso y el disolvente orgánico se vuelve a evaporar. El residuo
30. se mezcla entonces con 25 cm³ de agua, se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico



259870

- anhidro y se concentra por evaporación. El residuo espumoso se trata con aprox. 20 cm³ de benzol a temperatura de ambiente, se filtra, y el filtrado se cromatografía en 20 g de óxido de aluminio (Woelm, neutro, actividad II-III). La columna se eluye con 100 cm³ de benzol, seguida de 200 cm³ de cloruro metilénico y 150 cm³ de cloruro metilénico con un contenido de 0,5 % de metanol. Las fracciones cloruro metilénicas se concentran por evaporación y el residuo se cristaliza de benzol-ciclòhexano 1:3. El éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico así obtenido es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

El material de partida se puede obtener de la siguiente manera:

- 1,5 g de éster metílico del ácido 3-oxo-2,3-seco-resérpico se eterizan con diazometano en presencia de la solución de ácido fluobórico descrita en el ejemplo 1, a -10 hasta -15° al éster metílico del ácido 18-O-metilo-3-oxo-2,3-seco-reéserpico.

- Una mezcla de 1 g del éter seco obtenido y 25 cm³ de oxiclорuro de fósforo se deja hervir durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno, a continuación se evapora el oxiclорuro de fósforo en exceso, bajo presión reducida, el residuo se recibe en ácido acético diluido. La mezcla obtenida se alcaliza con amoniaco acuoso, la precipitación amarilla se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y el cloruro metilénico se evapora. El éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico restante, donde la doble unión se encuentra probablemente en la posición 3,14, se puede reducir sin ulterior limpieza, como arriba indicado. Después de recris-



talización de éster etílico del ácido acético funde este a 201-205°; $[\alpha]_D^{25} + 122^\circ \pm 10^\circ$.

5. En lugar del mencionado compuesto se puede reducir también el perclorato del éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico, donde la doble unión se encuentra en la posición 3,4. Para ello se disuelven 0,036 g del éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico, antes mencionado, en 10 cm³ de metaacuoso al 50%, se agregan algunas gotas de ácido perclórico al 35%, la precipitación se filtra y el perclorato del éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico obtenido se cristaliza de etanol; P.F. 149-154°.

15. La obtención del éster metílico del ácido 18-O-metilo-3-oxo-2,3-seco-resérpico empleado como producto intermedio se puede esquematizar como sigue: el éster metílico del ácido 2 α -metoxi-3 β -hidroxi-7-oxo-1 α , 2 β , 3 α , 4, 7, 8, 9 α , 10 α -octahidro-naftalina-1 β -carbónico se esteriza con diazometano en presencia de la solución de ácido fluórico, descrito en el ejemplo 1, y el éster metílico del ácido 2 α , 3 β -dimetoxi-7-oxo-1 α , 2 β , 3 α , 4, 7, 8, 9 α , 10 α -octahidro-naftalina-1 β -carbónico obtenido se oxida primero con tetróxido de osmio al éster metílico del ácido 2 α , 3 β -dimetoxi-5 α , 6 α -dihidroxi-7-oxo-1 α , 2 β , 3 α , 4, 5 β , 6 β , 7, 8, 9 α , 10 α -decahidro-naftalina-1 β -carbónico y después con hidrato de ácido peryódico al éster metílico del ácido 2 α , 3 β -dimetoxi-5 β -aldehído-6 β -carboximetilo-1 α , 2 β , 3 α , 4, 5 α , 6 α -hexahidrobencol-1 β -carbónico. En éste se esteriza con diazometano el grupo carboximetílico que se encuentra en la posición 6 β y el diéster obtenido se condensa con 6-metoxi-triptamina en benzol. La
- 20.
- 25.
- 30.



5. base de Schiff obtenida se reduce con borohidruro sódico y el compuesto obtenido se reesteriza al éster metílico del ácido 3-metoxi-18-O-metilo-3-oxo-2,3;3,4-bis-seco-resérpico. De éste se puede, por reacción de anhídruo del ácido acético en piridina, obtener el éster metílico del ácido 18-O-metilo-3-oxo-2,3-seco-resérpico, empleado como producto intermedio.

EJEMPLO IV

10. Una solución de 1 g de éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-3-iso-resérpico en 35 cm³ de ácido acético glacial se calienta en el refrigerador al reflujo, bajo nitrógeno, durante 20 horas; a continuación se concentra por evaporación bajo presión reducida a un volumen pequeño se agrega agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua, el cloroformo se evapora y el residuo se cromatografía, como descrito en el ejemplo 3, en óxido de aluminio. Se obtiene el éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico que, después de recristalizar de una mezcla de benzol y ciclohexano a 228-231^o, funde bajo descomposición a 228-231^o.
- 15.
- 20.

25. El producto inicial se puede obtener bien por reducción de una sal del éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico con borohidruro sódico o por esterización de éster metílico del ácido 3-isoresérpico con diazometano en presencia de la solución de ácido flubórico descrito en el ejemplo 1. Funde a 248-251^o; $[\alpha]_D^{27} = -97,6^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO V

30. Una mezcla de 0,5 g de éster etílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico, 50 cm³ de metanol y algunas

250370



- gotas de hidróxido bencilo-trimetiloamónico se deja hervir al reflujo durante algún tiempo, se concentra por evaporación y el éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico obtenido se cristaliza de una mezcla de benzol-ciclohexano. Es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.
- 5.

EJEMPLO VI

- 1,5 g de la sal del N-óxido del éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico se disuelven en 85 cm³ de ácido acético glaciacal, se agregan 8,5 de polvo de cinc, la mezcla de reacción se calienta durante 15 minutos al baño de vapor, se filtra y se enfría. El filtrado se vierte en 150 cm³ de agua fría, se extrae con cloruro metilénico y a la fase acuosa se agrega solución de sosa al 20% hasta la reacción alcalina. Se vuelve a extraer con cloruro metilénico, la fase orgánica se evapora hasta secar, el benzol se recibe en benzol y la solución benzólica se evapora. El éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico, contenido en el residuo, es idéntico al producto final descrito en el ejemplo 1. Se puede aislar por cromatografía.
- 10.
- 15.
- 20.

El producto inicial se puede obtener como sigue:

- A una mezcla de 3,31 g de benzoato de N-óxido del éster metílico del ácido (-)-resérpico de 3,31 g de benzoato de N-óxido del éster metílico del ácido (-)-resérpico, disuelto en cloruro metilénico y 270 cm³ de la solución de ácido fluobórico, descrito en el ejemplo 1, se le agregan a -10°, en el plazo de 5 minutos, 150 cm³ de una solución 0,326-molécular de diazometano en cloruro metilénico. Se deja reposar durante 15 minutos, a continuación se lava con solución de sosa acuosa al 5% y después con solu-
- 25.
- 30.



5. ción de sal común saturada, la fase orgánica se seca, sobre sulfato sódico anhidro y se concentra porevaporació bajo presión reducida. Como residuo queda la sal del N-óxido del éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resér pico, cuya base libre funde bajo descomposición a 238°.

EJEMPLO VII

10. 1,06 g de la sal cuaternaria del éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico con cloro-metilo-éter metílico se disuelven en 15 cm³ de metanol 50 cm³ de agua la solución se pone con ácido clorhídrico a un pH de 3 y se deja reposar durante aprox. 1 hora a temperatura de ambiente. A continuación se pone la solución básica con amoniacó y se la extrae con cloruro metilénico. La fase cloruro metilénica secada se evapora y el residuo se extr
15. con 50 cm³ de benzol. La solución benzólica se evapora. D residuo se obtiene por cromatografía el éster metílico de ácido (-)-18-O-metilo-resérpico.

El producto de partida se obtiene como sigue:

20. A una solución de 2,48 g de éster metílico del ácido (-)-resérpico en 120 cm³ de cloruro metilénico se agregan a 20°, 1 cm³ de clorometilo-éter metílico. A continuación se evapora bajo presión reducida y el residuo se seca durante 1 hora sobre el baño de vapor hirviendo bajo presión reducida. El residuo se disuelve entonces en
25. 400 cm³ de cloruro metilénico y la solución se mezcla con 270 cm³ de una solución de 1 cm³ de ácido 14-N-fluo-bórico en 110 cm³ de éter seco y 30 cm³ de cloruro metilénico. Se enfría a -10° y en el plazo de 5 minutos se agregan, agitando, 150 cm³ de una solución 0,326 molecula:
30. de diazometano en cloruro metilénico. Se deja reposar

253870



5. durante 15 minutos, la solución se lava con solución de sosa acuosa al 5% y después con solución de sal común acuosa, saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, con lo que se obtiene la sal cuaternaria del éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico con clorometilo-éter metílico.

10. En igual forma se puede proceder también a través de la sal cuaternaria con bromuro bencílico, que por hidrización catalítica con carbón de paladio al 10% a temperatura de ambiente y presión normal se hidrogenoliza al éster metílico del ácido (-)-18-O-metilo-resérpico.

N O T A

15. 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 unas solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica con fecha 29 de julio de 1.959, la nº 830.187 y 1 de septiembre de 1.959, la nº 837.357, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor y 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 la obtención de un nuevo éster"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1º.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster, metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico y de sus sales, caracterizado porque el ácido 18-O-metilo-resérpico, o sus sales, se transforman en el éster metílico



- o las sales del éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico cuaternarias se descuaternizan ó el éster metílico del ácido Δ^3 -dehidro-18-O-metilo-resérpico, o las sales del mismo, se reducen al compuesto epi-alloychimbanico o el
5. éster metílico del ácido 18-O-metilo-isoresérpico, o sus sales, se epimerizan en la posición 3 ó el éster del ácido 18-O-metilo-resérpico, o sus sales, se reesterizan con metanol o el N-óxido del éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico, o sus sales, se reducen y, si se desea,
10. la base libre obtenida se transforma en sales o las sales obtenidas se convierten en la base libre.
- 2^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque se esteriza con diazometano.
15. 3^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque se descuaterniza por pirólisis, hidrólisis, hidrogenólisis desulfurante o simple.
20. 4^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque se part de compuestos cuaternarios en los cuales el resto cuaterna es un resto de arilo-alquilo bajo, alcoxi bajo-alquilo bajo, aralcoxi-alquilo bajo, alquilo bajo-mercapto-alquilo bajo, aralquilo-mercapto-alquilo bajo, halógeno-alquilo bajo ó carbalcoxi-alquilo bajo.
25. 5^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a, 3^a y 4^a, caracterizado porque la descuaternización se efectua por pirólisis en un disolvente de alto punto de ebullición, bajo presión reducida, o por hidrólisis con ácidos inorgánicos diluidos o por hidrogenó
- 30.

253870



lisis con hidrógeno en presencia de un catalizador que contenga un metal del grupo 8º del sistema periódico.

5. 6º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos Δ^3 -dehidro se reducen con hidrógeno nascente en medio ácido.

10. 7º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª y 6ª, caracterizado porque se reduce con cinc en presencia de ácido perclórico acuoso y/u otro ácido.

8º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se epimeriza mediante tratamiento con ácidos.

15. 9º.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 8ª, caracterizado porque se epimeriza por reacción de un ácido carbónico alifático y/o un ácido sulfónico aromático.

20. 10º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se reesteriza con metanol en presencia de un ácido inorgánico, un alcoholato de metal alcalino o cianuro de metal alcalino o una base amónica cuaternaria fuerte.

25. 11º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el N-óxido y sus sales se reducen con hidrógeno nascente o con hidrógeno en presencia de un catalizador que contenga un metal del grupo 8º del sistema periódico.

30. 12º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtengan



la forma de giro a izquierdas del éster metílico del ácido 18-O-metilo-resérpico y de sus sales.

5.

13^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a-12^a, caracterizado porque se parte de un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus sales.

10.

14^a.- Procedimiento para la obtención de un nuevo éster; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 26 JUL 1960
CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

J. GOMEZ ABEJO Y MOJER