



PATENTE DE INVENCION
=====

Lp. 500.

426662

F.C. 29-1-76

COTD/AGAK

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO RESERPICO

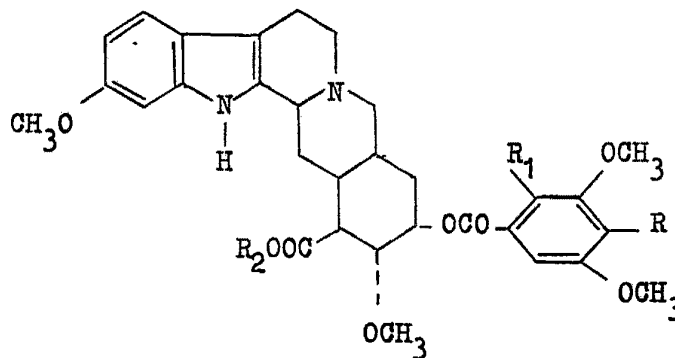
=====

Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad alemana, residente en
Via Durando 38, 20158 MILAN, Italia.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos del tipo de la reserpina. Más particularmente, el procedimiento de la invención proporciona derivados de ácido resérpico de la siguiente fórmula general I:

5



5 en la que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y acilo; R₁ se elige entre hidrógeno y alquilo inferior y R₂ es hidrógeno o alquilo inferior.

10 Tal y como se establece en la memoria y reivindicaciones, los términos "alquilo inferior" y "alqueno inferior" se refieren a mitades alquilo y alqueno de cadena recta o ramificada que contienen de 1 a 6 y de 3 a 6 átomos de carbono respectivamente, mientras que el grupo acilo se deriva esencialmente de un ácido carboxílico alifático inferior C₂-C₄.

15 Dentro del alcance de la presente invención se encuentran las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula I. Dichas sales están esencialmente representadas por el hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, formato, acetato, oxalato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, benzoato y similares, y pueden obtenerse directamente en el transcurso de la reacción. Si se desea, es evidente que las bases libres correspondientes pueden prepararse simplemente añadiendo una cantidad
20 molecular adecuada de un agente alcalino, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, a la sal. Alternativamente, si la

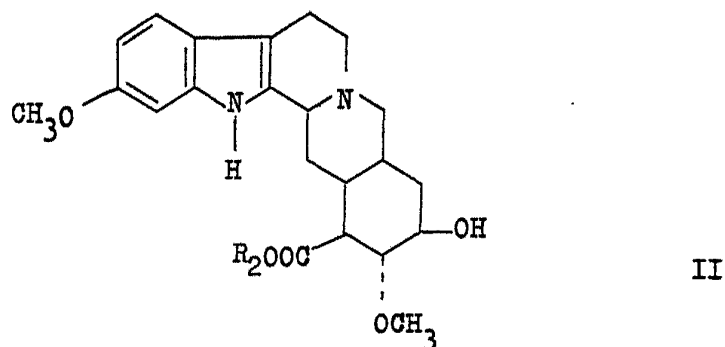
426662

- 3 -

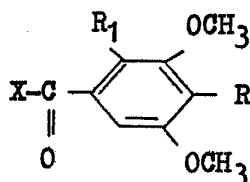


base libre se recupera directamente a partir de la mezcla de reacción, puede convertirse fácilmente en la sal correspondiente añadiendo una cantidad molecular adecuada de un ácido predeterminado. El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende la reacción

5 de un derivado de ácido resérpico de fórmula II:



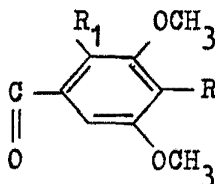
con un compuesto de fórmula III:



10 en cuyas fórmulas R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente y X puede representar un átomo de halógeno, el radical 1-imidazolilo o un grupo



en donde R₃ puede ser el mismo radical

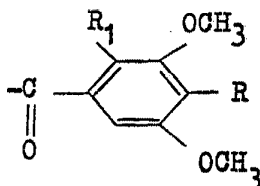


15

un grupo acilo incluyendo también trifluoracetilo, etoxicarbonilo o una mitad alquilo inferior- ó aril-sulfonilo.



Es evidente que dentro del alcance de la invención pueden emplearse otros métodos útiles para la introducción del grupo



5 en la posición deseada.

Generalmente, el derivado de ácido resérpico se hace reaccionar con un exceso considerable del compuesto de fórmula III y normalmente la condensación tiene lugar en ausencia de disolvente. Sin embargo, cuando el derivado de ácido resérpico se pone en contacto con un compuesto de fórmula III en donde X es un átomo de halógeno o un grupo O-R₃, definiéndose se R₃ como anteriormente, puede ser necesaria la presencia de una base orgánica nitrogenada terciaria, elegida convenientemente entre piridina, quinolina, picolina y similares, para 10 bloquear el ácido inorgánico u orgánico que se forma en el transcurso de la reacción, pudiendo actuar también en muchos 15 casos dicha base nitrogenada terciaria como disolvente.

La reacción procede muy llanamente a temperatura ambiente, dentro de una gama de tiempos que varía entre 10 y 45 20 horas aproximadamente, a presión atmosférica, recuperándose entonces los compuestos finales mediante procedimientos que son muy familiares a los expertos en química orgánica.

Por ejemplo, la mezcla de reacción, liberada de cualquier producto secundario indeseable mediante filtración, puede 25 evaporarse hasta sequedad y recibirse el residuo en un disolvente orgánico. La evaporación de la solución orgánica obtenida proporciona un residuo que se purifica adicionalmente por



recristalización, en el caso de que sea un sólido, o mediante destilación bajo presión reducida, en el caso de que sea un aceite destilable, o por cromatografía.

5 Los compuestos de la invención son generalmente muy solubles en alcanoles inferiores C_1-C_4 o en sus mezclas con agua, pero escasamente solubles en agua. Por otra parte, debido a la presencia de varios centros asimétricos, los compuestos están también dotados de actividad rotativa.

10 Los haluros de acilo de fórmula III y sus correspondientes ácidos, son en la mayoría de los casos compuestos nuevos que pueden prepararse según métodos y procedimientos descritos en los ejemplos.

15 Los compuestos según la invención exhiben buenas propiedades farmacológicas. En particular, los compuestos están dotados de una actividad anti-hipertensiva considerable. Los experimentos para evaluar esta acción biológica, fueron realizados mediante la administración a ratas hipertensivas conscientes de cantidades efectivas de miembros representativos de los compuestos de la invención. Como sustancias comparati-
20 vas, se ensayaron, con respecto a su actividad anti-hipertensiva, reserpina [es decir, 16β -carbometoxi-11, 17α -dimetoxi- 18β -(3,4,5-trimetoxi-benzoiloxi)-yohimbano] y sirosingopina [es decir, 16β -carbometoxi-11, 17α -dimetoxi- 18β -(3,5-dime-
25 toxi-4-etoxicarboniloxi-benzoiloxi)-yohimbano] ya que estas sustancias se utilizan ampliamente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

30 Los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 7 y 10 resultaron ser mucho más eficaces que los dos derivados de reserpina conocidos, tal y como se deduce de la siguiente tabla.

426662

- 6 -



T A B L A

Compuesto del ejemplo	Dosis mg/kg p.o. ratas	Disminución de la presión sanguínea mm/Hg
1	1	- 40
3	0,2	- 25
	1	- 50
4	0,2	- 30
7	0,30	- 35
	0,50	- 45
	1	- 50
10	0,25	- 35
	0,50	- 45
	1	- 55
Reserpina	0,25	- 20
	1	- 35
Sirosingopina	0,5	0
	1	0
	10	- 20
	22	- 22

Puede observarse fácilmente que los compuestos de la invención exhiben una actividad notable también a dosis muy bajas. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 4, 7 y 10 son aproximadamente de 3 a 5 veces más activos que la reserpina y más de 100 veces tan activos como la sirosingopina. Además, cuando se administran en la misma cantidad de 1 mg/kg, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 7 y 10 causan una disminución más marcada de la presión sanguínea que la reserpina.

Quando los compuestos de la invención se administran



5 en dosis que son eficaces en el tratamiento de enfermedades
sanguíneas, prácticamente no se encuentra ningún efecto secun-
dario indeseable. Por ejemplo, se observan lacrimación, hipo-
termia y temblores cuando las ratas son administradas con re-
serpina y sirosingopina en dosis que varían entre 0,3 y 3 mg/
kg aproximadamente, mientras que los mismos síntomas son ex-
hibidos por los compuestos de la invención cuando ellos se
administran en cantidades que varían entre 6 y 10 mg/kg apro-
ximadamente, es decir, en una cantidad mucho más elevada que
10 la dosis terapéuticamente eficaz.

Otra característica favorable de las sustancias de
tipo reserpina que constituyen el objeto de la presente in-
vención, es su escasa actividad sobre el sistema nervioso
central.

15 Se realizaron experimentos con ratas según el es-
quema de Irwin (S. Irwin, Psychopharmacologia (Berl.), 13,
222, 1968) y se midieron los valores ED_{50} eficaces sobre los
siguientes parámetros, es decir, actividad espontánea, coor-
dinación motora y tono muscular, estando directamente relacio-
20 nados dichos parámetros con los efectos hipnóticos, sedantes
y miorelajantes. En ensayos comparativos, se ha encontrado
que mientras los valores ED_{50} son de aproximadamente 6 a 10
mg/kg per os, para la reserpina, los compuestos de los ejem-
plos 3, 7 y 10 tienen influencia sobre los parámetros antes
25 mencionados solamente en dosis orales que varían entre 30 y
300 mg/kg.

Indudablemente esta es una característica farmaco-
lógica muy interesante y prometedora, ya que puede ser a veces
necesario, en el caso de problemas cardiovasculares debidos
30 a la hipertensión, emplear una droga eficaz solamente contra



la enfermedad específica, sin alterar las condiciones físicas generales del paciente.

Los compuestos según la invención pueden administrarse por varias vías, por ejemplo oralmente, intravenosamente o intramuscularmente, y son combinados en una forma de dosificación farmacéutica adecuada, en mezcla con excipientes farmacéuticos orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos. Los excipientes adecuados se eligen entre talco, propilenglicoles, estearato de magnesio, almidón, alcohol estearílico, goma, alcoholes bencílicos, vaselina blanca y similares. Las formas de dosificación farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, tabletas, cápsulas, grageas, elixires, jarabes, soluciones, y similares, conteniendo los agentes preservantes, estabilizantes, humectantes y tampones, apropiados. Estos preparados farmacéuticos se obtienen mediante procesos convencionales.

Los siguientes ejemplos describen detalladamente la producción de los compuestos de la invención. Estos ejemplos se ofrecen solamente con fines ilustrativos, no intentando constituir una limitación del alcance de la invención.

EJEMPLO 1

16 β -Carbometoxi-11,17 α -dimetoxi-18 β -(3,5-dimetoxi-4-metilbenzoiloxi)-yohimbano

En un matríz que contiene 2 g (0,00930 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-metil-benzoilo, se vierte 1 g (0,00242 moles) de éster metílico de ácido resérpico disuelto en 50 ml de piridina anhidra. Después de mantener la solución obtenida a temperatura ambiente durante 36 horas, se añaden 70 g de hielo triturado. La solución resultante se deja de nuevo en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtra a continuación. El filtrado se evaporará hasta sequedad y el resi-



duo obtenido se recibe en 50 ml de cloroformo. Esta solución orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso al 2 %, hidróxido potásico acuoso al 2 % y agua, tras lo cual se seca sobre sulfato sódico. El cloroformo se evapora y después de la recristalización del residuo en metanol, se obtienen 0,85 g del producto del título. P.f. 236-239°C.

$$[\alpha]_D^{20} (1 \%, \text{CHCl}_3) = 127,1^\circ.$$

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:

10 2) - 16 β -Carbometoxi-11,17 α -dimetoxi-18 β -(3,5-dimetoxi-4-etilbenzoiloxi)-yohimbano a partir de 1 g (0,00242 moles) de éster metílico de ácido resérpico y 2 g (0,00886 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-etil-benzoilo. Rendimiento 1,1 g. P.f. 255-58°C (en metanol/acetona). $[\alpha]_D^{20} (0,5\%, \text{CHCl}_3) = -146^\circ.$

15 3) - 16 β -Carbometoxi-11,17 α -dimetoxi-18 β -(3,5-dimetoxi-4-propilbenzoiloxi)-yohimbano a partir de 1 g (0,00242 moles) de éster metílico de ácido resérpico y 2 g (0,00832 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-propilbenzoilo. Rendimiento 0,9 g. P.f. 218-21°C (en etanol/metanol. $[\alpha]_D^{20} (1 \%, \text{CHCl}_3) = -115,7^\circ.$

20 4) - 16 β -Carbometoxi-11,17 α -dimetoxi-18 β -(3,5-dimetoxi-4-alil-benzoiloxi)-yohimbano a partir de 1 g (0,00242 moles) de éster metílico de ácido resérpico y 2 g (0,00786 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-alil-benzoilo. Rendimiento 1 g. P.f. 206-209°C (en metanol/éter dietílico).

$$25 \quad [\alpha]_D^{20} (1 \%, \text{CHCl}_3) = -113,8^\circ.$$

5) - 16 β -Carbometoxi-11,17 α -dimetoxi-18 β -(3,5-dimetoxi-2-propil-benzoiloxi)-yohimbano a partir de 1 g (0,00242 moles) de éster metílico de ácido resérpico y 2,25 g (0,00926 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-2-propilbenzoilo. Rendimiento 0,650

426662

- 10 -



gramos. P.f. 184-5°C (en metanol/agua).

$$[\alpha]_D^{20} (1\%, \text{CHCl}_3) = -89^\circ.$$

6) - 16β-Carbometoxi-11,17α-dimetoxi-18β-3,5-dimetoxi-4-(1-metil)propil-benzoiloxi-yohimbano a partir de 2,8 g

5 (0,00674 moles) de éster metílico de ácido resérpico y 4,5 g (0,0176 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-(1-metil)propilbenzoilo. Rendimiento 1,9 g. P.f. 201-3°C (en éter dietílico/petróleo ligero). $[\alpha]_D^{20} (1\%, \text{CHCl}_3) = -112^\circ.$

7) - 16β-Carbometoxi-11,17α-dimetoxi-18β-(4-acetil-3,5-dimetoxi)-benzoiloxi-yohimbano a partir de 2 g (0,00483 moles)

10 de éster metílico de ácido resérpico y 3 g (0,0124 moles) de cloruro de 4-acetil-3,5-dimetoxibenzoilo. Rendimiento 1,5 g. P.f. 273-76°C (en metanol frío). $[\alpha]_D^{20} (1\% \text{CHCl}_3) = -115^\circ.$

8) - 16β-Carbometoxi-11,17α-dimetoxi-18β-(3,5-dimetoxi-4-isopropil-benzoiloxi)-yohimbano a partir de 3 g (0,00725 moles)

15 de éster metílico de ácido resérpico y 4 g (0,0165 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-isopropilbenzoilo. Rendimiento 2,2 g. P.f. 188-90°C (en éter dietílico/petróleo ligero). $[\alpha]_D^{20} (1\%, \text{CHCl}_3) = -115,9^\circ.$

9) - 16β-Carbometoxi-11,17α-dimetoxi-18β-(3,5-dimetoxi-4-isobutilbenzoiloxi)-yohimbano a partir de 3 g (0,00725 moles)

20 de éster metílico de ácido resérpico y 2,2 g (0,00860 moles) de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-isobutilbenzoilo. Rendimiento 1,8 g. P.f. 219-20°C (en metanol). $[\alpha]_D^{20} (1\%, \text{CHCl}_3) = -116,5^\circ.$

10) - 16β-Carbometoxi-11,17α-dimetoxi-18β-(4-n-butil-3,5-dimetoxi-benzoiloxi)-yohimbano a partir de 4 g (0,00967 moles)

25 de éster metílico de ácido resérpico y 2,6 g (0,0102 moles) de cloruro de 4-butil-3,5-dimetoxi-benzoilo. Rendimiento 1,7 g. P.f. 213-15°C (en éter dietílico). $[\alpha]_D^{20} (1\%, \text{CHCl}_3) = -121,5^\circ.$



Los haluros de benzoilo de partida se prepararon según los siguientes procedimientos:

5 A) Cloruro de 3,5-dimetoxi-4-metil-benzoilo. Se prepara como describe F. Benington et al., Journal Org. Chem. 25, 2066 (1960).

10 B) Cloruro de 3,5-dimetoxi-4-etil-benzoilo. A partir de cloruro de 4-carbometoxi-2,6-dimetoxi-benzoilo y malonato de dietilo y siguiendo el procedimiento descrito por H.G. Walker et al., en Journal Am. Chem. Soc., 68, 1387 (1946), obteniéndose se el éster metílico del ácido 4-acetil-3,5-dimetoxi-benzóico, p.f. 100-102°C. Este compuesto se hidroliza bajo condiciones alcalinas al ácido correspondiente. (P.f. 174-179°C en etanol/agua). La conversión del grupo $-COCH_3$ en la posición 4 al grupo $-CH_2CH_3$ se consigue mediante el método reductivo descrito
15 por Huang Minlon en Journal Am. Chem. Soc., 68, 2487, 1946.

El ácido 3,5-dimetoxi-4-etilbenzóico obtenido tiene un p.f. de 190-191°C (en metanol/agua). El cloruro correspondiente se obtiene del mismo modo que el compuesto indicado en A). P.f. 88-89°C (en éster dietílico).

20 C) Cloruro de 4-alil-3,5-dimetoxi-benzoilo. A partir de éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico por reacción con bromuro de alilo, se prepara el éster metílico del ácido 3-aliloxi-5-metoxibenzóico, p.e. 128-130°C/0,4 mm de Hg. Este compuesto se somete a transposición alílica realizada según
25 describe Tarbell en Organic Reactions, Vol. II, New York, 1944 obteniéndose una mezcla de éster metílico de ácido 4-alil-3-hidroxi-5-metoxibenzóico y éster metílico de ácido 2-alil-3-hidroxi-5-metoxibenzóico. Por hidrólisis bajo condiciones alcalinas y separación por cristalización fraccionada, se obtiene
30 el ácido 4-alil-3-hidroxi-5-metoxibenzóico puro, p.f. 202 -



203°C (en metanol).

La reacción con sulfato de dimetilo según el procedimiento descrito por F. Benington et al. en Journal Org. Chem. 25, 2066, 1960, proporciona el correspondiente ácido 4-alil-3,5-dimetoxi-benzóico, p.f. 188 - 190°C (en petróleo ligero). Este compuesto se deja reaccionar con cloruro de tionilo para preparar el cloruro de 4-alil-3,5-dimetoxi-benzoilo, p.f. 56-57°C (en petróleo ligero).

D) Cloruro de 3,5-dimetoxi-4-propil-benzoilo. El ácido 4-alil-3,5-dimetoxi-benzóico se hidrogena catalíticamente en presencia de PtO_2 para dar el ácido 3,5-dimetoxi-4-propil-benzóico. P.f. 188-190°C (en éter dietílico). El cloruro correspondiente se prepara del mismo modo que el compuesto indicado en A). P.f. 96-98°C (en éter dietílico/petróleo ligero).

E) Cloruro de 3,5-dimetoxi-2-propil-benzoilo. El ácido 2-alil-3-hidroxi-5-metoxibenzóico se obtiene por cristalización fraccionada como se ha descrito en C). P.f. 120-122°C (en petróleo ligero/éter dietílico). La reacción con sulfato de dimetilo, realizada según se ha descrito en C), proporciona el correspondiente ácido 2-alil-3,5-dimetoxi-benzóico. P.f. 109 - 111°C (en petróleo ligero/éter dietílico). Este compuesto se hidrogena catalíticamente como se ha descrito en C) para dar el ácido 3,5-dimetoxi-2-propil-benzóico. P.f. 116-117°C (en petróleo ligero/éter dietílico). Por reacción con cloruro de tionilo se prepara el cloruro de 3,5-dimetoxi-2-propil-benzoilo, p.e. 140°C/0,4 mm de Hg.

F) Cloruro de 3,5-dimetoxi-4-(1-metil)-propil-benzoilo. A partir de éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-metoxi-benzóico, por reacción con bromuro de 2-butenilo, se obtiene el éster metílico del ácido 3-(2-buteniloxi)-5-metoxi-benzóico, p.e.



156-158°C/0,4 mm de Hg.

Operando como se ha descrito en C), se obtiene el ácido 3,5-dimetoxi-4-(3-metilpropen-3-il)-benzónico, p.f. 140 - 141°C (en éter dietílico/petróleo ligero). Este compuesto se hidrogena como en D) para dar el ácido 3,5-dimetoxi-4-(1-metilpropil-benzónico, p.f. 125-126°C (en éter dietílico/petróleo ligero). Este compuesto se hace reaccionar con cloruro de tionilo, obteniendo de este modo el compuesto del título, p.f. 47-48°C (en éter dietílico tras enfriar).

G) Cloruro de 4-acetil-3,5-dimetoxi-benzoilo. La preparación del ácido correspondiente se describe en B). El compuesto del título se obtiene por la reacción usual entre ácidos y cloruro de tionilo para obtener los correspondientes cloruros de acilo. El compuesto del título funde a 89-91°C (en éter dietílico/petróleo ligero).

H) Cloruro de 3,5-dimetoxi-4-isopropil-benzoilo. El compuesto preparado en G) se hace reaccionar primero con aziridina según el procedimiento descrito por D. Haidukewych et al., Tetrahedron Letters, 30, 3031-3034, 1972, para obtener 4-acetil-3,5-dimetoxi-1-(2-oxazolinil)-benceno, p.f. 135-137°C (éter dietílico). Este compuesto se hace reaccionar con yoduro de metilmagnesio obteniéndose 2- $\sqrt{2}$,6-dimetoxi-4-(2-oxazolinil)/fenil-2-propanol (p.f. 113-116°C, en éter diisopropílico), a partir del cual, y mediante tratamiento con ácido sulfúrico, se prepara el ácido 3,5-dimetoxi-4-isopropenil-benzónico, p.f. 169 - 173°C (en etanol/agua). Dicho compuesto se hidrogena al ácido 3,5-dimetoxi-4-isopropil-benzónico (p.f. 180 - 183°C, en éter dietílico/petróleo ligero); el cloruro correspondiente funde a 75-78°C (en petróleo ligero, tras enfriar).

I) Cloruro de 3,5-dimetoxi-4-isobutil-benzoilo. A partir del



éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-metoxi-benzóico y 3-cloro-2-metil-propeno, se obtiene el éster metílico del ácido 3-(2-metil-2-propeniloxi)-5-metoxi-benzóico, p.e. 148-150°C/0,4 mm de Hg. Operando como se describe en C), se prepara el ácido 3,5-dimetoxi-4-(2-metilpropenil)-benzóico que funde a 159 - 161°C (en éter dietílico). Este compuesto se hidrogena como en D) para dar el ácido 3,5-dimetoxi-4-isobutil-benzóico que funde a 160-162°C (en éter dietílico/petróleo ligero). El cloruro correspondiente funde a 48-50°C (en ligroina, tras enfriar).

J) Cloruro de 4-butiril-3,5-dimetoxi-benzoilo. A partir de cloruro de 4-carbometoxi-2,6-dimetoxi-benzoilo y etil-dietilmalonato de etoximagnesio, y operando como en B), se obtiene el ácido 4-butiril-3,5-dimetoxi-benzóico. P.f. 143-146°C (en éter dietílico/petróleo ligero). La conversión del grupo 4-butirilo a 4-butilo se consigue como se describe en B) para el correspondiente grupo $-COCH_3$. P.f. del ácido 4-butiril-3,5-dimetoxi-benzóico 173-176°C (en éter dietílico/petróleo ligero). El cloruro correspondiente funde a 40-42°C (en petróleo ligero tras enfriar).

N O T A
=====

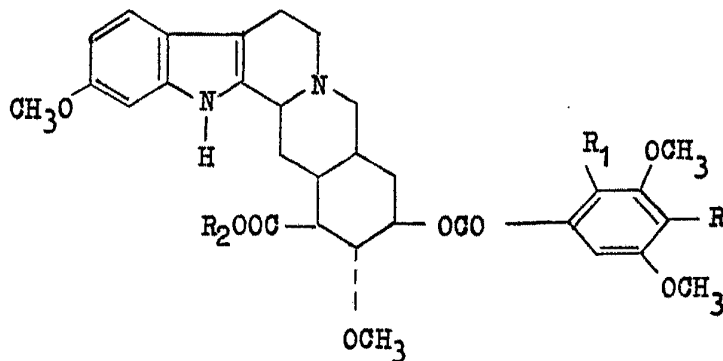
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 25.158/73 de 25 de mayo de 1.973, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la



esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO RESERPICO; caracterizándose por lo siguiente:

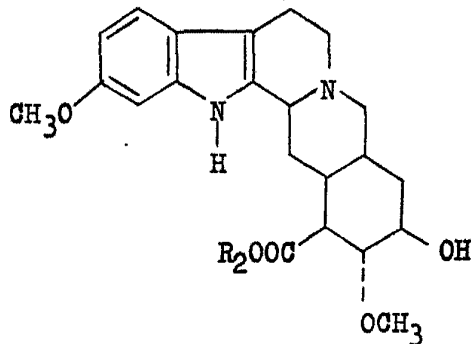
5

1.- Procedimiento para preparar derivados del ácido reserpico, de fórmula general:



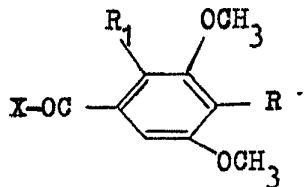
10

en la que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior y acilo; R₁ se elige entre hidrógeno y alquilo inferior; R₂ es hidrógeno o alquilo inferior; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un derivado de ácido reserpico de fórmula:



15

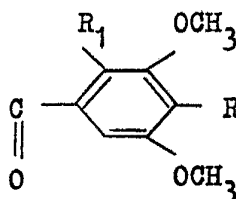
en la que R₂ se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



MC6



en la que R y R₁ se definen como anteriormente y X puede representar un átomo de halógeno, el radical 1-imidazolilo o un grupo O-R₃, en donde R₃ puede ser el mismo radical



5 en donde R y R₁ se definen como anteriormente, un grupo acilo incluyendo también trifluoracetilo, etoxicarbonilo o una mitad alquilo inferior- ó aril-sulfonilo, opcionalmente en presencia de una base nitrogenada orgánica terciaria.

10 2.- Procedimiento para preparar derivados del ácido resérpico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 MAYO 1974

Madrid,

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

Firmado: L. Cecilia Fernández

mC