



284214

284214

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

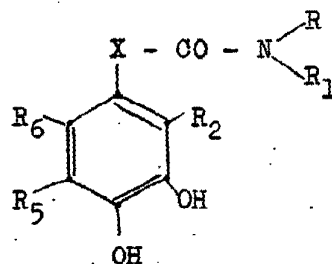
a favor de:

AKTIEBOLAGET HASSLE, APOTEKARE PAUL NORDSTROMS FABRIKER, de nacionalidad sueca, residente en Göteborg (Schweden), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE INHIBIDORES DE CATECOL-O-METIL-TRANSFERASA".

-----  
Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a inhibidores de catecol-O-metil-transferasa de la fórmula general:



en la cual R y R<sub>1</sub> están elegidos en el grupo constituido por hidrógeno y radicales de carbono con a lo sumo 6 átomos de carbono, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están elegidos en el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con a lo sumo 4 átomos de carbono y halógeno, y X es

284214



un miembro del grupo constituido por radicales de la fórmula



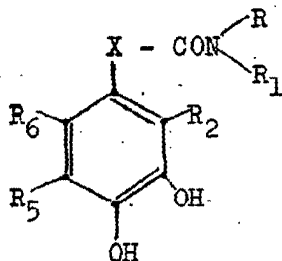
15 en la cual n es un número entero de 1 a 3 y r es un número entero de 2 a 3.

Estos compuestos revelaron un efecto inhibitor sobre una de las enzimas que desintegran la adrenalina y otras catecolaminas, prolongándose por ejemplo el efecto broncodilatador de la isoprenalina y obteniéndose una estimulación del sistema nervioso central con simultánea administración del precursor de noradrenalina 1-Dopa. Las dos vías más importantes por las cuales son desintegradas en el organismo de los mamíferos la adrenalina y las catecolaminas afines están constituidas por la desaminación por oxidación mediante monoaminoxidasa (MAO) y la 3-O-metilación bajo la acción de catecol-O-metil-transferasa (COMT). La sustancia hasta aquí más empleada para la inhibición de la COMT, el pirogalol, tiene marcados efectos tóxicos (entre otros metahemoglobinemia), que dificultan en alto grado su empleo como inhibidor de COMT.

30 Ahora bien, se ha descubierto que los compuestos de la fórmula anteriormente indicada tienen propiedades favorables como inhibidores de COMT y son al propio tiempo mucho menos tóxicos.

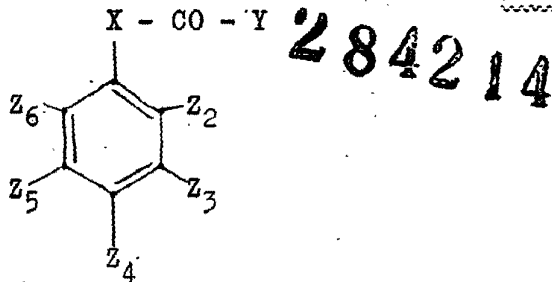
Se obtienen de la manera mejor compuestos de la fórmula general

35



40

sometiendo un compuesto de la fórmula

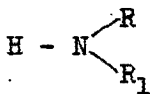


45

- donde  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$  y  $Z_6$  son miembros del grupo constituido por hidrógeno, hidróxi, alcoxi y halógeno y por éteres y ésteres de naturaleza alifática, aralifática o inorgánica transformables en tales grupos, y donde Y es miembro del grupo constituido por OH, O-

50 alquilo, O-alquil-arilo, O-arilalquilo, halógeno y O . CO . R" siendo R" un resto orgánico y X tiene el significado anteriormente indicado - a una reacción de amidación con un compuesto del grupo constituido por compuestos de la fórmula

55



y sus sales, transformándose luego los grupos de éter y de éster ligados directamente al núcleo del benzol, entre los substituyentes  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$  y  $Z_6$ , por hidrogenólisis o hidrólisis, en los correspondientes grupos hidroxilo fenólicos, y transformándose, de ser necesario, de manera en sí conocida, los grupos restantes  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$  y  $Z_6$  en los grupos  $R_2, \text{OH}, \text{OH}, R_5$  y  $R_6$ .

Según esta forma de ejecución del procedimiento, los enlaces no saturados presentes en el grupo X pueden ser reducidos a enlaces saturados antes aún de la amidación. Según otra forma de ejecución,

65 los grupos  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$  y  $Z_6$  son transformados selectivamente en los grupos  $R_2, \text{OH}, \text{OH}, R_5$  y  $R_6$ , manteniendo un enlace de carbono sin saturar en el grupo X. Según una forma de ejecución mencionada particularmente, resultó favorable hidrogenar el grupo X y ejecutar simultáneamente en una sola fase la hidrogenólisis de los grupos eté-

70

284214



ricos fijos sobre el anillo del benzol en los correspondientes grupos hidroxílicos.

La síntesis de las nuevas amidas según la invención se verifica por métodos en sí conocidos, protegiéndose en caso de necesidad los grupos OH presentes en el material inicial por transformación en correspondientes éteres o ésteres que, después de la amidación, pueden ser separados por hidrogenación catalítica o hidrólisis. Como puede esperarse que las amidas con dos o más grupos hidroxílicos fenólicos en la solución sean sensibles al oxígeno, y como también hay que contar con que la preparación de los productos de la reacción sea dificultada por su muy elevada solubilidad en agua, ha resultado también ventajoso ejecutar la hidrogenólisis catalítica de grupos hidroxílicos protegidos en forma de éteres como última fase de la reacción.

85 Ejemplo 1

a) Cloruro de ácido 3,4-dibenciloxicinámico: se hicieron hervir con reflujo durante 2 horas 6 g de ácido 3,4-dibenciloxicinámico con 50 ml de benzol y 20 ml de cloruro de tionilo. La concentración en el vacío produjo 6,1 g de cloruro de ácido cristalizado, que se empleó posteriormente sin purificación.

b) Amida de ácido 3,4-dibenciloxicinámico: se agitaron durante 12 horas 15 g de cloruro ácido y 100 ml de amoníaco concentrado. Se separaron por filtración los cristales y se recrystalizaron en acetona-agua. Punto de fusión 165° C. Rendimiento 14,2 g.

95 c) Dietilamida de ácido 3,4-dibenciloxicinámico: se agitaron durante 3 horas 6 g de cloruro ácido y una solución de 20 ml de dietilamina en 100 ml. Se filtraron los cristales y se recrystalizaron en metanol-agua. P.f. 108° C. Rendimiento 5,1 g.

100 d) Amida de ácido 3,4-dihidroxifenilpropiónico: se disolvieron 7,18 g de amida de ácido 3,4-dibenciloxicinámico en 100 ml de etanol y

284214



100 ml de ácido acético glacial y se hidrogenaron catalíticamente con 1 g de carbono al paladio. Previa absorción de 3 moles de hidrógeno, se filtró la solución y se concentró hasta la sequedad. Se recristalizó el residuo en acetona-benzol. P.f. 140° C. Rendimiento 3,0 g.

110 e) Se dejaron reposar por la noche a temperatura ambiente 5 g de metiléster de ácido 3,4-dihidroxifenilpropiónico y 100 ml de amoníaco concentrado. Se llevó luego con ácido sulfúrico diluido la solución, de color moreno oscuro, a un pH 6 y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de sodio la solución de acetato de etilo y se concentró. Se recristalizó el residuo en acetona-benzol. P.f. 140° C. Rendimiento 4,1 g.

115 f) Dietilamida de ácido 3,4-dihidroxifenilpropiónico: se hidrogenaron catalíticamente 4,15 g de dietilamida de ácido 3,4 dibenciloxianámico en 100 ml de etanol con 0,5 g de carbón al paladio. Previa absorción de 3 moles de hidrógeno, se filtró y se concentró. Se recristalizó el residuo en acetona-ciclohexano. P.f. 135° C. Rendimiento 1,9 g.

Ejemplo 2

120 a) Cloruro de 3,4-dibenciloxi-fenilacetilo: 21,0 g de ácido 3,4-dibenciloxi-fenilacético, 70 ml de benzol y 30 ml de cloruro de tionilo fueron hervidos durante 3 horas con reflujo. El residuo obtenido después de concentración en el vacío, en forma de aceite, fue elaborado ulteriormente de manera directa.

125 b) Dietilamida de ácido 3,4-dibenciloxifenilacético: se disolvió 1 g de cloruro ácido en 5 ml de benzol y se agitó durante 3 horas con una mezcla de 20 ml de agua y 5 ml de dietilamina. Se extrajo con éter la amida, se lavó la solución etérica con ácido clorhídrico diluido y solución de soda y se concentró. El residuo, de 1,0 g, era un aceite.



284214

- 135 c) Dietilamida de ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético: 3,2 g de dietilamida fueron hidrogenados catalíticamente en 50 ml de etanol en presencia de 0,5 g de carbón al paladio. Previa absorción de 2 moles de hidrógeno, se filtró y se concentró. Se recristalizó en acetato de etilo el residuo, fundiéndose a 139° C. Rendimiento 1,1 g.
- 140 d) 5,0 g de metiléster de ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético, 100 ml de benzol y 10 ml de dietilamina fueron calentados en autoclave, durante 12 horas, a 100° C. Se concentró la solución, de color moreno oscuro. Se recristalizó en acetato de etilo el residuo. P.f. 139° C. Rendimiento 2,9 g.
- e) 3,4 dibenciloxi-fenilacetamida: se disolvieron 20 g de cloruro ácido en 50 ml de benzol y se agitaron durante 3 horas con 100 ml de solución de amoníaco al 15%. Se filtró el producto y se recristalizó en metanol-agua. P.f. 136° C. Rendimiento 18 g.
- 145 f) 3,4-dihidroxi-fenilacetamida: se hidrogenaron catalíticamente 2,3 g de 3,4-dibenciloxi-fenilacetamida en 100 ml de etanol en presencia de 0,5 g de Pd-C. Previa absorción de 2 moles de hidrógeno, se filtró y se concentró. Se recristalizó el residuo en acetona-benzol. P.f. 147° C. Rendimiento 1,1 g.
- 150 g) Etilamida de ácido 3,4-dibenciloxi-fenilacético: se disolvieron en 20 ml de benzol 7,7 g de cloruro de 3,4-dibenciloxifenil-acetilo y se añadieron a una solución de 16 g de etilamina en 100 ml de agua. Después de agitar durante una hora, se filtraron los cristales y se recristalizaron en metanol. P.f. 112° C. Rendimiento 6,1 g.
- 155 h) Etilamida de ácido 3,4-dihidroxi-fenil-acético: se disolvieron en 100 ml de ácido acético glacial 5,2 g de etilamida de ácido 3,4-dibenciloxi-fenilacético y se hidrogenaron catalíticamente con 1 g de Pd-C. Se absorbieron en el término de 2 horas 2 moles de hidrógeno. Después de la filtración, se concentró la solución en vacío.
- 160



284214

Recristalización en acetato de etilo. P.f. 111<sup>o</sup> C.

Ejemplo 3

165 a) Alcohol 3,4,5-tribenciloxi-bencílico: se disolvieron 50 g de metil  
éster de ácido 3,4,5-tribenciloxi-benzoico en 200 ml de dioxano abso-  
luto y se añadieron a una suspensión de 8 g de hidruro de litioalumi-  
nio. Después de una cocción de 4 horas, se destruyó el exceso de agen-  
te de reducción mediante una prudente adición de agua y se vertió la  
mezcla sobre una solución de 150 g de ácido tartárico en 500 ml de  
170 agua. Agitando con cloruro de metileno se obtuvieron, después de la  
preparación corriente y recristalización en metanol, 44 g de finas  
agujas de p.f. 111<sup>o</sup> C.

b) Cloruro 3,4,5-tribenciloxi-bencílico (VII, R<sub>1</sub> = OC<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> = Cl):  
se hicieron hervir con reflujo, durante 4 horas, en 500 ml de éter ab-  
soluta y 50 ml de cloruro de tionilo 40 g de alcohol bencílico subst.  
175 VI (R = OC<sub>7</sub>H<sub>7</sub>). Previa concentración en vacío, se disolvió y precipi-  
tó el residuo en cloroformo-metanol: 40 g de p.f. 105<sup>o</sup> C.

c) 3,4,5-tribenciloxi-fenilacetónitrilo (VII, R<sub>1</sub> = OC<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> = CN):  
se hirvieron durante 14 horas con reflujo 40 g del cloruro anterior,  
15 g de yoduro sódico y 15 g de cianuro sódico en 400 ml de metiletil-  
180 cetona. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con cloroformo.  
La preparación corriente y la recristalización en cloroformo-metanol  
produjeron 33,5 g de cristales de p.f. 100<sup>o</sup> C.

d) Acido 3,4,5-tribenciloxi-fenilacético (VIII, R = OC<sub>7</sub>): se hirvie-  
ron durante 18 horas (hasta que cesó el desarrollo de amoníaco), con  
185 reflujo, 30 g del nitrilo anterior, 40 g de hidróxido potásico, 40  
ml de dioxano, 200 ml de dioxano y 200 ml de metanol. Diluyendo con  
agua y acidificando con ácido clorhídrico concentrado, se obtuvo un  
precipitado cristalizado que se filtró, disolvió y precipitó en meta-  
nol-agua. P.f. 109<sup>o</sup>C. Rendimiento 21 g.

190 e) Cloruro de 3,4,5-tribenciloxi-fenilacetilo: se hirvieron durante

284214



2 horas, con reflujo, 25 g de ácido 3,4,5-tribenciloxi-fenilacético, 50 ml de benzol y 30 ml de cloruro de tionilo. A las 3 horas, se concentró en vacío. Se empleó el aceite que quedó directamente para la fase siguiente.

195 f) 3,4,5-tribenciloxi-fenilacetamida: se disolvió en 100 ml de benzol el cloruro ácido oleoso y se agitó durante 3 horas con 100 ml de solución de amoníaco al 15%. Filtrando, lavando con agua y recristalizando el metanol se obtuvieron 17,1 g de amida de p.f. 146º C.

200 g) 3,4,5-trihidroxi-fenilacetamida: se hidrogenaron catalíticamente con 2 g de Pd-C 13,6 g de 3,4,5-tribenciloxi-fenilacetamida en una solución de 100 ml de etanol y 100 ml de ácido acético glacial. Previa absorción de 3 moles de hidrógeno, se filtró y se concentró la solución. Se recristalizó el residuo en acetato de etilo. P.f. 185º C. Rendimiento 4,8 g.

205

Ejemplo 4

a) Ácido 3,4-diacetoxi-fenilacético: se disolvieron en 10 ml de piridina absoluta 2 g de ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético y se adicionaron con 5 g de anhídrido de ácido acético. Después de dejar reposar 12 horas la solución a temperatura ambiente, se concentró en vacío a 20º C. El residuo no cristalizó.

210

b) Cloruro 3,4-diacetoxi-fenilacetílico: se enfriaron en un baño de hielo 2 g de ácido 3,4-diacetoxi-fenilacético y 5 ml de cloruro de tionilo y se adicionaron con 3 gotas de piridina. Después de 1/2 hora a 0º C y 3 horas a 20º C, se concentró en vacío a 20º C la mezcla de reacción. Se frotó el residuo con éter de petróleo para eliminar el cloruro de tionilo.

215

c) 3,4-dihidroxi-fenilacetamida: a 2 g de cloruro 3,4-diacetoxi-fenilacetílico se añadieron, enfriando con hielo, 7 ml de NH<sub>4</sub>OH concentrado y 0,1 g de sulfito sódico. Después de dejar 1 hora a tem-

220

284214



peratura ambiente, se llevó la solución de ácido sulfúrico al 50% a un pH 6 y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato sódico las soluciones de acetato de etilo y se concentraron. Se recristalizó el residuo en acetona-benzol. P.f. 147<sup>o</sup> C. Rendimiento 1,1 g.

Ejemplo 5

Amida de ácido 3,4-dihidroxi-mandélico: se dejaron reposar durante 12 horas a temperatura ambiente 2,5 g de etiléster de ácido 3,4-dihidroxi-mandélico, 0,5 g de sulfito sódico y 10 ml de solución de amoníaco al 25%. Con ácido sulfúrico al 50% se llevó la solución a un pH 6 y se agitó 4 veces con acetato de etilo. Se secaron las soluciones de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se concentraron. Después de un prolongado reposo, cristalizó el aceite que había quedado.

Ejemplo 6

Amida de ácido cafeico: enfriando con hielo, se añadieron 5,0 g de cloruro de ácido 3,4-diacetil-cafeico a 15 ml de solución de amoníaco concentrada. Después de dejar reposar 1/2 hora a temperatura ambiente, se acidificó la solución hasta un pH 6 con ácido sulfúrico al 50%. Después de 2 horas, se filtró la amida de ácido cafeico que se había separado por cristalización, y se disolvió y cristalizó en acetato de etilo. P.f. 211<sup>o</sup> C. Rendimiento 3,2 g.

Ejemplo 7

Se hidrogenaron catalíticamente en 20 ml de etanol, en presencia de 50 mg de Pd-C, 0,30 g de amida de ácido cafeico. Previa absorción de 1 mol de hidrógeno, se filtró y se secó la solución. Se recristalizó el residuo en acetato de etilo. Rendimiento 0,27 g de amida de ácido 3,4-dihidroxi-betafenil-propiónico. P.f. 140<sup>o</sup> C.

De manera similar pueden obtenerse los siguientes compuestos:  
- 3,4-dihidroxi-6-bromo-fenilacetamida, que tiene un punto de fu-



284214

sión de 205º C con descomposición,

- 2,3-dihidroxi-fenilacetamida, con punto de fusión 163º C.
- 3,4-dihidroxi-hidratropamida, con punto de fusión 147º C, alfa-
- 3,4-dihidroxi-fenil-butiramida, con punto de fusión 139º C, así co
- 255 mo alfa-3,4-dihidroxifenil-isobutiramida, con punto de fusión 139º
- C.

#### Investigaciones biológicas

El examen del efecto inhibitor de COMT de las sustancias fue realizado principalmente en ratones vivos.

260 Las sustancias de ensayo fueron inyectadas por vía intraperi-  
toneal en dosis variables. Para examinar la actividad COMT en el  
cerebro, se aplicó primero un inhibidor MAO (nialamida, 100 mg/kg  
i.p.). Después de media hora, se inyectaron las sustancias de en-  
sayo y, después de otra media hora, Dopa (L-3,4-dihidroxifenilala-  
265 nina), corrientemente en una dosis de 7,5 mg/kg i.p. Después de otra  
media hora, se mataron los animales y se analizó el contenido de su  
cerebro de Dopamina (3,4-dihidroxi-beta-feniletíl-amina) y de su de-  
rivado 3-O-metilado 3-metoxitiramina. Como criterio para una activi-  
dad inhibitora de COMT se consideró un contenido de 3-metoxitirami-  
270 na con un contenido invariado o superior de Dopamina.

Muchas de las sustancias investigadas resultaron activas. En-  
tre otras cosas, resultó que la 3,4-dihidroxifenilacetamida tiene  
una buena actividad y al propio tiempo una baja toxicidad. Una do-  
sis de 2 g/kg fue bien tolerada y produjo una muy intensa inhibi-  
275 ción de la formación de 3-metoxitiramina. 500 mg/kg dieron ya un  
resultado evidente (contenido de 3-metoxitiramina en el cerebro 0,2  
gama/g, en comparación con 0,7 gama/g en los animales de control).  
La amida de ácido 3,4-dihidroxi-beta-fenilprepiónico era más tóxi-  
ca, sin un correspondiente aumento del efecto inhibitor de enzimas.  
280 En una comparación directa, el pirogalol reveló un efecto selectivo

284214



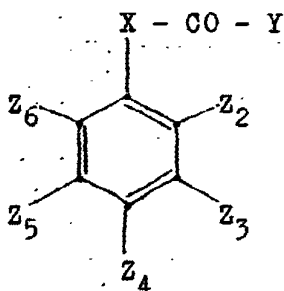
esencialmente inferior sobre la COMT en comparación con la 3,4-dihidroxi-fenilacetamida. Para la obtención de una neta inhibición de la formación de 3-metoxi-tiramina en el cerebro de los ratones (correspondiente al efecto de 500 mg/kg de 3,4-dihidroxi-fenilacetamida), era necesaria una dosis de aproximadamente 300 mg/kg, que por otra parte producía secundariamente claros síntomas de intoxicación.

La preparación de compuestos según la invención para el tratamiento de mamíferos se verificó convenientemente disolviendo o suspendiendo una o varias de las materias activas en un medio portador fisiológico acuoso. Esta solución puede ser hecha isotónica de la sangre por medios en sí conocidos, y ser regulada sobre un adecuado valor pH. También pueden considerarse otras formas para otros tipos de medicamentos, por ejemplo preparados para vía oral o cutánea.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suecia el 17 de Enero de 1962, bajo el número 467/1962, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de inhibidores de catecol-O-metil-transferasa, caracterizado por someterse a una reacción de amidación un compuesto de la fórmula

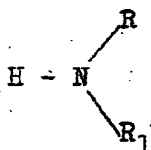


284214



310 - donde  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$  y  $Z_6$  son miembros del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y halógeno y éteres y ésteres transformables en tales grupos, de naturaleza alifática o inorgánica, y donde Y es miembro del grupo constituido por OH, O-alquilo, O-alquilarilo, O-arilalquilo, halógeno y O.CO.R", siendo R" un resto orgánico - con un compuesto del grupo constituido por compuesto de la fórmula

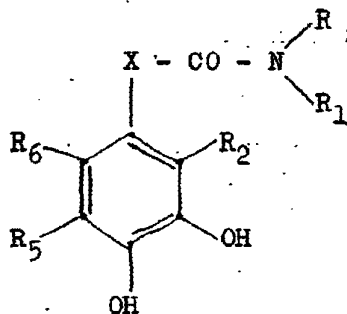
315



320

y sus sales, transformándose ulteriormente los grupos de éter y de éster directamente enlazados en el núcleo del benzol, en los sustituyentes  $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$  y  $Z_6$ , por hidrogenólisis o hidrólisis, en los correspondientes grupos hidroxilo fenólicos, y transformarse eventualmente los grupos restantes, por métodos en sí conocidos, en los sustituyentes deseados, para la obtención de un compuesto de la fórmula general

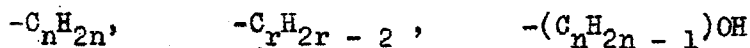
325



330

en cuya fórmula R y  $R_1$  están elegidos en el grupo compuesto por hidrógeno y radicales de hidrocarburo con a lo sumo 6 átomos de carbono, y  $R_2, R_5$  y  $R_6$  están elegidos en el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con a lo sumo 4 átomos de carbono y halógeno y X es miembro del grupo constituido por radicales de la fórmula

335



284214



en cuya fórmula  $n$  es un número entero de 1 a 3 y  $r$  es un número entero de 2 a 3.

340 2). Procedimiento para la obtención de inhibidores de catecol-O-metil-transferasa según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de que los dobles enlaces que se encuentran en el grupo X son reducidos antes de la amidación a enlaces saturados.

345 3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de que los grupos  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $Z_5$  y  $Z_6$  son transformados selectivamente en los grupos  $R_2$ , OH, OH,  $R_5$  y  $R_6$ , conservando un enlace de carbono sin saturar en el grupo X.

4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de ejecutarse en una sola fase la hidrogenación del grupo 10, así como la hidrogenólisis de los grupos  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $Z_5$  y  $Z_6$ .

350 5). Procedimiento según la reivindicación 4) para la obtención de dietilamida de ácido 3,4-dihidroxifenilpropiónico, caracterizado por hidrogenarse catalíticamente con catalizador de Pd la dietilamida de ácido 3,4-dibenciloxicinámico.

355 6). Procedimiento según la reivindicación 1) para la obtención de dietilamida de ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético, caracterizado por transformarse con dietilamida el cloruro de 3,4-dibenciloxi-fenilacetilo y por transformarse los grupos benciloxi de la dietilamida de ácido 3,4-dibenciloxi-fenilacético obtenida, por hidrogenación en presencia de Pd-C como catalizador, en grupos hidroxilo.

360 7). Procedimiento según la reivindicación 1) para la obtención de 3,4-dihidroxi-fenilacetamida, caracterizado por transformarse con amoníaco cloruro de 3,4-dibenciloxi-fenilacetilo y transformarse los grupos benciloxi de la 3,4-dibenciloxifenilacetamida obtenida, por hidrogenación catalítica, en los correspondientes grupos hidroxilo.

365 8). Procedimiento según la reivindicación 1) para la obtención de 3,4,5-trihidroxifenilacetamida, caracterizado por transformarse

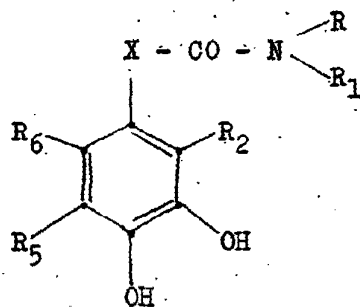
284214



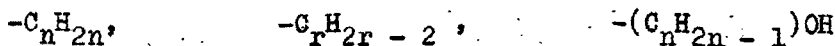
370 con amoniaco cloruro de 3,4,5-tribenciloxi-fenilacetilo y transformarse en los correspondientes grupos hidroxilo, por hidrogenación catalítica, los grupos benciloxi de la 3,4,5-tribenciloxifenilacetamida obtenida.

9). Procedimiento para la obtención de inhibidores de catecol-O-metil-transferasa de la fórmula general

375



380 donde R y R<sub>1</sub> están elegidos en el grupo constituido por hidrógeno y radicales de hidrocarburo con a lo sumo 6 átomos de carbono, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están elegidos en el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con a lo sumo 4 átomos de carbono y halógeno, y X es miembro del grupo constituido por radicales de la fórmula



385 donde n es un número entero de 1 a 3 y r es un número entero de 2 a 3.

10). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE INHIBIDORES DE CATECOL-O-METIL-TRANSFERASA.

390 Esta Memoria consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 15 de Enero de 1963

*ban*