

Y/Ref: TT/PB/BM/379

O/Ref: OG. 19.155.-MI



377734

20

377734

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION P.C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	D K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

" METODO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS QUIMICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PARKINSONISMO "

Solicitante: La Compañía danesa: LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB, domiciliada en BALLERUP, Dinamarca.

Inventores: Mr. Ole Bent Tvaermose Nielsen;
Mr. Hans-Hasso Frey, y
Mr. Peter Werner Feit.

377734 20 MAR. 1970



diciones similares.

- Como se sobreentiende del término, el parkinsonismo post-encefalítico se refiere a la aparición como consecuencia para la encefalitis, de rigidez muscular y temblor
5. frecuentemente junto con fenómenos espasmódicos, mientras que el término parkinsonismo arterioesclerótico se refiere a la aparición, como consecuencia de múltiples lesiones vasculares cerebrales, de dificultades de movimientos y fijeza de postura, y condiciones similares que ocurren en la edad
10. senil, a menudo combinadas con rigidez muscular mientras que el temblor está ausente. Los mencionados trastornos son crónicos y progresivos y por consiguiente todo tratamiento es sintomático y debe ser continuado durante largos períodos de tiempo.
15. La medicación puede comprender el tratamiento con alcaloides de la belladona, por ejemplo con atropina, anfetamina sola o en combinación con alcaloides de la belladona, con ciertos antihistamínicos o apomorfina, y similares medicaciones no específicas, que pueden ofrecer algún grado de
20. alivio sintomático sobre el temblor o las condiciones espasmóticas, pero no se puede recomendar ninguna dosis fija y habitualmente pequeñas cantidades de la droga en cuestión son usadas inicialmente mientras que finalmente se precisan dosis mayores por lo que puede ser necesario acercarse
25. al límite de tolerancia y aparecen varios síntomas tóxicos. Se han observado mejores resultados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson usando ciertas drogas sintéticas tales como por ejemplo el trihexifenidilo (3-(1-piperidil)-1-fenil-1-ciclohexil-1-propanol), Caramiphen (clorhidruro de 2-dietilaminoetil-1-fenil-ciclopentano-1-carboxilato), o Diethazide
- 30.

377734

20



(dietilaminoetil-N-dibenzoparatiacina).

La acción del trihexifenidilo, se parece a la de la atropina, en particular en lo que respecta a las propiedades antiespasmóticas mientras que algunos de los efectos indeseados de la atropina son más débiles, pero todavía la acción parasimpatorítica periférica del trihexifenidilo, debe ser considerada como un efecto indeseado en el tratamiento del parkinsonismo donde en particular la acción central es importante.

5. En lo que respecta a la constitución química los compuestos producidos en el método de la invención difieren mucho de las drogas mencionadas anteriormente, y se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula I ejercen una acción terapéutica específica favorable con vistas al tratamiento de todas las formas del parkinsonismo.

10. De acuerdo con los experimentos los compuestos preferidos con vistas al tratamiento del parkinsonismo son los de la fórmula I en la que R_1 es una cadena hidrocarbonada alifática en C5 a C7 unida con el núcleo bencénico a través de los heteroátomos O ó S, en el que los números enteros n_1 y n_2 están comprendidos dentro de los límites del 2 al 3, y del 2 al 4 respectivamente, y en el que R_2 es un grupo alquilo alifático en C1 a C2, y R_3 es un grupo cicloalquilo en C4 a C7, o en el que R_2 y R_3 juntos con el átomo de N forman un anillo heterocíclico.

15. En particular, sin embargo, los compuestos preferidos son aquellos en los que R_1 tiene el significado definido anteriormente y en los que se hallan en la posición-4 en el núcleo bencénico, y en los que R_2 y R_3 juntos forman un grupo pirrolidino, piperidino, o hexametilenoimino no

377734 20



sustituido o alquil-sustituido.

- Así el compuesto clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(piperidino-etil)-piperidina, entre una serie de compuestos relacionados, mostró una prometedora actividad anticolinérgica central, mientras que sus efectos parasimpatolíticos periféricos eran comparablemente débiles. Sus efectos antagónicos contra la acción tremorgénica de la tremorina y oxotremorina, que es considerada como el modelo farmacológico más predictivo del parkinsonismo, fueron de dos a cinco veces más fuertes que los del trihexifenidilo que es actualmente la droga elegida en el tratamiento del parkinsonismo. Además, los efectos centrales de la oxotremorina (temblor) fueron inhibidos con menores dosis que los efectos periféricos (salivación) que como se ha mencionado anteriormente es altamente deseable en las drogas antiparkinsonismo.
- 5.
- 10.
- 15.

Experimentos realizados en animales superiores confirmaron además la favorable acción anticolinérgica periférica de los compuestos de la invención.

- 20.
- 25.
- La toxicidad oral aguda de por ejemplo el HCl de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(piperidinoetil)-piperidina expresada en DL_{50} (ratones) es de 470 mg/kg. que puede ser considerada como baja en comparación con el grado de actividad en el ensayo anti-parkinson en el que se pudo observar un efecto con cantidades del orden de 0,5 a 2,0 mg/kg.

- 30.
- Se estudió la toxicidad crónica en experimentos con animales en los que los animales de ensayo fueron ratas (raza Leo Wistar). Los compuestos fueron administrados oralmente cada día en un período de seis meses en va-

20 MAR.



377734

mente definido, y en las fórmulas (II) y (III) los términos $-COY$ y $XN<$ significarán radicales capaces de reaccionar entre sí para formar un puente $-CO-N<$, después de lo cual se recupera el compuesto formado como tal o como una

5. de sus sales con ácidos.

La mayor parte de las sustancias de partida de las fórmulas (II) y (III) son compuestos conocidos cuya preparación se describe en la literatura, o pueden ser preparados, si no es conocida su preparación, en analogía con

10. los compuestos conocidos.

Así, por ejemplo, ciertos derivados reactivos funcionales de los ácidos alquiltiobenzoicos usados como materias primas en el método son hasta ahora compuestos desconocidos que pueden ser preparados en una reacción de

15. Sandmeyer en la que se hace reaccionar el ácido m- o p-aminobenzoico diazotizado con un xantogenato de metal alcalino para formar el correspondiente xantato, que en una fase es hidrolizado y alquilado por reacción con un alquilhaluro bajo condiciones alcalinas resultando en el ácido alquiltiobenzoico deseado.

20.

El radical $-CO-Y$ de las sustancias de partida de fórmula (II) representa varios grupos reactivos correspondientes a sustancias de partida como por ejemplo haluros ácidos, tales como un cloruro o bromuro ácido, un anhídrido, un anhídrido mezclado con un ácido alquil-carbónico, tal como el ácido isobutil-carbónico, un ácido carboxílico, un ácido inorgánico o un ácido sulfónico; o un radical obtenido por reacción del correspondiente ácido libre con una carbodiimida o N', N' -carbonildiimidazol o un compuesto que funcione de manera similar.

25.

30.

377734

377734

20 M



En la fórmula (III) X puede ser preferentemente hidrógeno. El proceso de la invención se realiza convenientemente en presencia de un disolvente inerte y aunque en ausencia de agua a temperatura ambiente durante

5. un período de tiempo necesario para lograr el grado deseado de conversión comúnmente por reposo durante una noche. En esta realización se puede emplear apropiadamente cantidades equimolares o un exceso del compuesto de fórmula (II) con el fin de formar por ejemplo, el haluro de hidrógeno de compuestos de fórmula (I) directamente en la

10. mezcla de reacción.

En otra realización se lleva a cabo la reacción en presencia de un disolvente inerte, preferentemente no miscible con agua, y a temperatura sobre o bajo 0°C, mientras que los componentes ácidos posiblemente formados durante la reacción por ejemplo un haluro de hidrógeno, es retirado continuamente por adición de una solución acuosa de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino. En esta realización se usa las sustancias de partida en

15. cantidades equivalentes, o substancialmente en cantidades equivalentes, y se puede completar la reacción en pocas horas.

Una vez terminada la reacción el compuesto deseado se recupera fácilmente de la fase orgánica, si es necesario después de haber retirado un posible exceso de

25. sustancia de partida de fórmula (II) por extracción con una solución acuosa de una base inorgánica, por evaporación de la fase orgánica, y recristalizando el residuo, o el compuesto puede ser aislado bajo forma de sal con un

30. ácido por neutralización de la base, en un disolvente apro-

377734 20 MAR



piado o mezcla de disolvente con vistas a la precipitación o cristalización de la sal.

Preparación de materias primas:

Acido 4-n-hexiltiobenzoico

5. A una solución de ácido 4-aminobenzoico (32 g.), nitrito sódico (18,8 g.) e hidróxido sódico (11 g.) en agua se añadieron lentamente (150 ml.) de ácido clorhídrico concentrado (50 ml.) mientras se agitaba vigorosamente a -5° -0°C . Después de completar la adición se continuó
10. la agitación durante 1 hora más a $0-5^{\circ}\text{C}$. La solución de diazonio enfriada fué filtrada y añadida lentamente a una solución de xantogenato potásico (62,5 g.) y carbonato sódico (87,5 g.) en agua (250 ml.) mientras se agitaba vigorosamente a $65-70^{\circ}\text{C}$. La mezcla fue agitada a $65-70^{\circ}\text{C}$. durante
15. te 1 hora más. Después del enfriamiento se acidificó cuidadosamente la mezcla con ácido clorhídrico concentrado (150 ml.). El material precipitado fué filtrado, lavado con agua y disuelto en 10% de solución de hidróxido sódico (500 ml.). Se llenó el matraz con nitrógeno, se cerró y se
20. dejó en reposo durante la noche. Se añadió n-hexilbromuro (85 g.) y se trató en reflujo la mezcla durante 3 horas. La mezcla resultante fué vertida en ácido clorhídrico concentrado (200 ml.)/hielo (aproximadamente 200 g.) y se filtró el precipitado y se lavó con agua. Después del secado,
25. se obtuvo 22 g. de ácido 4-n-hexiltiobenzoico crudo con un punto de fusión de $89-93^{\circ}\text{C}$. Una muestra repetidamente recristalizada a partir del ciclohexano tenía un punto de fusión de $96-98^{\circ}\text{C}$.

Acido 4-(4-fenilbutoxi)-benzoico

30. Se trató en reflujo durante 20 horas una solución

377734

20 MAR



- de etil 4-hidroxi benzoato (11 g.), 4-fenilbutilbromuro (17 g.) y sodio (1,53 g.) en etanol (50 ml.) y luego se evaporó en vacío. Se añadió hidróxido 4 N sódico (25 ml.) al residuo, y se calentó la mezcla sobre un baño de vapor durante 5 horas. Después del enfriamiento se acidificó la solución resultante con ácido clorhídrico concentrado (15 ml.). El material precipitado fue recogido por filtración y lavado con agua. Después del secado, se obtuvo el ácido 4-(4-fenilbutoxi)-benzoico con un punto de fusión de 128-131°C. La doble recristalización a partir del etanol acuoso elevó el punto de fusión a 130-132°C. Por sustitución en el procedimiento anterior de cantidades equimolares de 2-n-butiltioetilcloruro por el 4-fenilbutilbromuro, se obtuvo el ácido 4-(2-n-butiltioetoxi)-benzoico (p.f. 95-97°C).

15. Hidrato de dihidrocloruro de 4-piperidinometil-piperidina

- A una mezcla agitada de piperidina (12 g.), carbonato potásico (28 g.) y metanol (100 ml.), se añadió clorhidruro de 4-clorometilpiridina (16,4 g.), en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas más y luego se evaporó en vacío. Se trató el residuo con hidróxido 2 N sódico (25 ml.) y el aceite separado fue extraído con dietil éter. La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$) y destilada. Se obtuvo la 4-piperidinometilpiridina con un punto de ebullición de 126-126,5°C. a 9 mm. de Hg.

- Se disolvió este material en una mezcla de metanol (75 ml.) y ácido 3 N clorhídrico (45 ml.) y se hidrogenó después de la adición de PtO_2 (0,5 g.). La toma de hidrógeno fue completa dentro de 3,5 horas. Se retiró el catali-



377734

zador por filtración y se evaporó el filtrado en vacío.

El residuo cristalino fue triturado con acetona y recogido por filtración. Después del secado, se obtuvo el hidrato de dihidrocloruro de 4-piperidinometilpiperidina con un punto de fusión de 260°C. aproximadamente. La recristalización a partir

5. del etanol elevó el punto de fusión a 265-266°C.

Dihidrocloruro de 4- $\overline{2}$ -(4-metilpiperidino)-etil $\overline{7}$ -piperidina

- Se calentó una mezcla de 4-vinilpiridina (25 g.), 4-metilpiperidina (35,4 g.) y ácido acético (3,5 ml.) sobre
10. un baño de vapor durante 24 horas. Se añadió hidróxido 4 N sódico (25 ml.) a la mezcla enfriada y el aceite separado se extrajo con dietil éter. La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$) y destilada. Se obtuvo la 4- $\overline{2}$ -(4-metilpiperidino)-etil $\overline{7}$ -piridina con un punto de fusión de 151-154°C. a 9 mm.
15. de Hg. Se disolvió este material en una mezcla de metanol (230 ml.) y ácido 4 N clorhídrico (130 ml.) y fue hidrogenado después de la adición de PtO_2 (1,0 g.). La toma de hidrógeno fue completa dentro de 20 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado en vacío.
20. El residuo cristalino fue triturado con acetona y recogido por filtración. Después del secado, se obtuvo el dihidrocloruro de 4- $\overline{2}$ -(4-metilpiperidino)-etil $\overline{7}$ -piperidina con un punto de fusión de más de 290°C. Por sustitución en el procedimiento anterior de cantidades equimolares de 3-metilpiperidina o N-metil-ciclohexilamina por la 4-metilpiperidina, se obtuvieron respectivamente dihidrocloruro de 4- $\overline{2}$ -(3-metilpiperidino)-etil $\overline{7}$ -piperidina (p.f. 267-269°C) y dihidrocloruro de 4-(2-N-metilciclohexilamino-etil)-piperidina (higroscópico).
30. Ahora se va a ilustrar la invención por medio de

377734

20 M



Los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplo 1

Clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina.

5. Se añadió lentamente una solución de cloruro de 4-n-hexiloxibenzoilo (5,0 g.) en metilencloruro (25 ml.) a una mezcla de dihidrocloruro de 4-(2-piperidinoetil)-piperidina (5,4 g.), metilencloruro (25 ml.) e hidróxido 2 N sódico (50 ml.) mientras se agitaba a 0-5°C. Después
10. de completar la adición se continuó la agitación durante 4 horas más. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó en vacío. El material restante se disolvió en dietiléter (50 ml.) y acidificó con ácido clorhídrico etanólico seco. El material oleoso
15. precipitado se cristalizó a partir de isopropanol/dietiléter. Después del secado y la recristalización a partir de la acetona, se obtuvo 6,3 g. de clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina con un punto de fusión de 197,5-198,5°C.

20.

Ejemplo 2

- Por sustitución en el procedimiento anterior de cantidades equimolares de cloruro de 4-n-propiloxibenzoilo, cloruro de 4-isopropiloxibenzoilo, cloruro de 4-n-butiloxibenzoilo, cloruro de 4-sec-butiloxibenzoilo, cloruro de
25. 4-isobutiloxibenzoilo, cloruro de 4-isoamiloxibenzoilo, cloruro de 4-n-heptiloxibenzoilo, cloruro de 4-n-octiloxibenzoilo, cloruro de 3-n-propiloxibenzoilo, cloruro de 3-n-butiloxibenzoilo, cloruro de 3-n-amiloxibenzoilo, cloruro de 3-n-hexiloxibenzoilo, cloruro de 4-n-hexiltiobenzoilo, cloruro de 4-n-butilbenzoilo, cloruro de 4-n-pentilbenzoilo, cloruro de 4-n-hexilbenzoilo, cloruro de 4-(2-fe-
- 30.

377734 20



- nil-etoxi)-benzoilo, cloruro de 4-(3-fenilpropoxi)-benzoilo, cloruro de 4-(4-fenilbutoxi)-benzoilo, cloruro de 4-(2-fenoxietoxi)-benzoilo, cloruro de 4-(2-n-butiltioetoxi)-benzoilo, cloruro de 4-n-heptilbenzoilo, o cloruro de 4-n-octil-
5. benzoilo, por el cloruro de 4-n-hexiloxibenzoilo, se obtuvieron clorhidruro de 1-(4-n-propiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 192-193,5°C.), clorhidruro de 1-(4-isopropiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p. f. 218-220°C.), clorhidruro de 1-(4-n-butiloxibenzoil)-
10. -4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 194,5-195,5°C.), clorhidruro de 1-(4-sec.butiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 172-174°C), clorhidruro de 1-(4-isobutiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 189-191°C), clorhidruro de 1-(4-isoamilxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-pi-
15. peridina (p. f. 207-209°C.), clorhidruro de 1-(4-n-heptiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 197-199°C), clorhidruro de 1-(4-n-octiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p. f. 198,5-199,5°C.), semihidrato de clorhidruro de 1-(3-n-propiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina
20. (p.f. 156,5-158,5°C.), clorhidruro de 1-(3-n-butiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 135,5-136,5°C.), clorhidruro de 1-(3-n-amiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p. f. 124-226°C.), clorhidruro de 1-(3-n-hexiloxibenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 135-136°C),
25. clorhidruro de 1-(4-n-hexiltiobenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 166-168°C.), clorhidruro de 1-(4-n-butilbenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p. f. 171,5-172,5°C.), clorhidruro de 1-(4-n-pentilbenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p. f. 170,5-172°C.), clorhidruro de 1-(4-n-hexil-
30. benzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 172,5-173,5°C.),



- clorhidruro de 1- $\overline{4}$ -(2-feniletoksi)-benzoil $\overline{7}$ -4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 190-191,5°C.), clorhidruro de 1- $\overline{4}$ -(3-fenilpropoxi)-benzoil $\overline{7}$ -4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 204-205°C.), clorhidruro de 1- $\overline{4}$ -(fenilbutoxi)-benzoil $\overline{7}$ -4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 158,5-160°C.),
5. 1- $\overline{4}$ -(2-fenoxietoksi)-benzoil $\overline{7}$ -4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 103-106°C.), clorhidruro de 1- $\overline{4}$ -(2-n-butiltioetoksi)-benzoil $\overline{7}$ -4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 161-163°C.)
10. clorhidruro de 1-(4-n-heptilbenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 173-173,5°C.), y clorhidruro de 1-(4-n-octilbenzoil)-4-(2-piperidinoetil)-piperidina (p.f. 177-179°C.).

Ejemplo 3

- Por sustitución en el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior de cantidades equimolares de dihidrocloruro de 4-piperidinometil-piperidina, dihidrocloruro de 4-(3-piperidinopropil)-piperidina, dihidrocloruro de 4-(2-N-metilciclohexilaminoetil)-piperidina, dihidrocloruro de 4-(2-morfolinoetil)-piperidina, dihidrocloruro de 3-(piperidinometil)-piperidina, dihidrocloruro de 4-(2-pirrolidinoetil)-piperidina, dihidrocloruro de 4-(2-hexametilenoiminoetil)-piperidina, dihidrocloruro de 4- $\overline{2}$ -(3-metilpiperidino)-etil $\overline{7}$ -piperidina, o dihidrocloruro de 4- $\overline{2}$ -(4-metilpiperidino)-etil $\overline{7}$ -piperidina, por el dihidrocloruro de 4-(2-piperidinoetil)-piperidina, se obtuvieron hidrocioruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-piperidinometil piperidina (p.f. 199-200,5°C.), clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(3-piperidinopropil)-piperidina (p. f. 147-149°C.), clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(2-N-metilciclohexilaminoetil)-piperidina (p.f. 194-195°C.), clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(2-morfolinoetil)-piperidina (p. f. 185,5-187°C.), clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-3-(piperidinometil)-piperidina (p.f.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



3777340 MAR

- 149-151°C.), clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(2-pi-
rrolidinoetil)-piperidina (p.f. 142,5-144,5°C.), clorhidru-
ro de 1-(4-n-hexiloxibenzoil)-4-(2-hexametilenoiminoetil)-
piperidina (p.f. 166,5-168,5°C.), clorhidruro de 1-(4-n-he-
5. xiloxibenzoil)-4- \int -(3-metilpiperidino)-etil \int -piperidina
(p.f. 174,5-177°C.), y clorhidruro de 1-(4-n-hexiloxiben-
zoil)-4- \int -(4-metil-piperidino)-etil \int -piperidina (p.f. 178-
180°C.).

Ejemplo 4

20. Usando en el procedimiento descrito en la Ejemplo
1 anterior y sustituyendo cantidades equimolares de cloruro
de 4-n-amiloxibenzoilo por el cloruro de 4-n-hexiloxibenzoil-
lo y 48% de ácido brombídrico por el ácido clorhídrico eta-
nólico, se obtuvo bromhidruro de 1-(4-n-amiloxibenzoil)-4-
15. (2-piperidinoetil)-piperidina (p. f. 192,5-194°C.).

N O T A

- La Patente de Invención, que se solicita por vein-
te años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación,
deberá recaer sobre: "METODO PARA LA PRODUCCION DE COMPUES-
20. TOS QUIMICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PARKINSONISMO", con Prio-
ridad de la solicitud de Patente en Gran Bretaña nº 14.529/69
de fecha 19 de Marzo de 1969, según las características esen-
ciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

25. 1ª.- Método para la producción de compuestos quí-
micos para el tratamiento del parkinsonismo, de la fórmula
general (I):

377734

20 MAR



de lo cual se recupera el compuesto formado como tal o como una de sus sales con ácidos.

- 2^a.- Método para la producción de compuestos químicos para el tratamiento del parkinsonismo, según
5. la reivindicación 1^a, en el que se selecciona los compuestos de fórmula II del grupo consistente en los siguientes derivados reactivos: Haluros ácidos, anhídridos, anhídridos mezclados con ácido carboxílico, anhídridos mezclados con ácidos sulfónicos, anhídridos mezclados con ácidos alquil-carbónicos, el derivado reactivo obtenido por reacción del correspondiente ácido libre con una carbodiimida, y el derivado reactivo obtenido por reacción del correspondiente ácido libre con N', N'-carbonildiimidazol.
- 10.

15. 3^a.- Método para la producción de compuestos químicos para el tratamiento del parkinsonismo, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, en el que X en los compuestos de fórmula III, es hidrógeno.

20. 4^a.- METODO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS QUIMICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PARKINSINISMO.

Según queda sustancialmente descrito en la pre-

.../...



377734

20 M

sente memoria, que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 de Marzo de 1970

LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB
P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERO
P. P.

Firmado: M^a Dolores Jorquera