

-7 A



P - 31.379

Case nº 238-Ih

- 7 ABR. 1966

323936

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 8 de marzo de 1966, con el nº 323.936

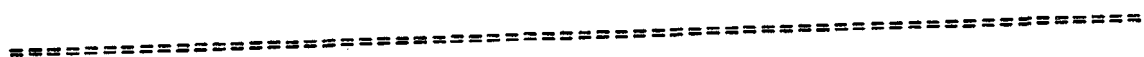
en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, entidad norteamericana establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DERIVADO
DE MORFANTRIDINA"



5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de morfantridina, y a procedimientos para preparar tales derivados. Más en particular, la invención se refiere al ácido morfantridino-11-carboxílico y sus derivados, nuevos compuestos intermedios asociados con la preparación de estos compuestos, procedimientos para producir los compuestos intermedios y finales, y usos farmacológicos y terapéuticos de tales compuestos.

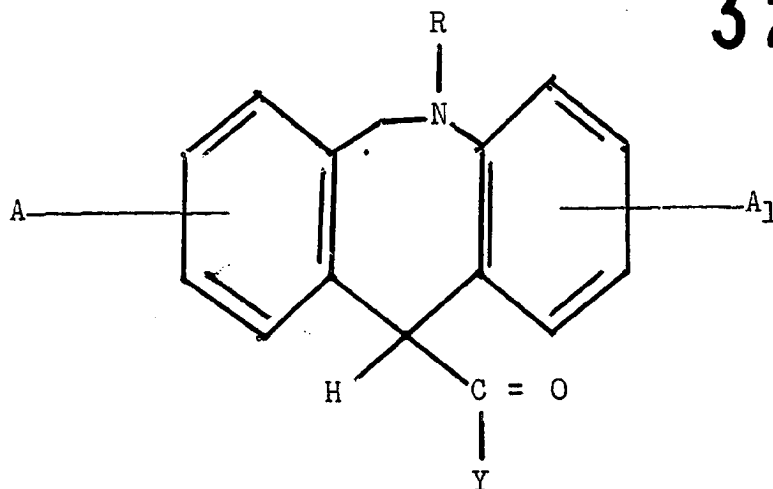
10 Los nuevos compuestos de la invención tienen la



-7 ABR 1955

fórmula:

323936



donde A y A₁ son hidrógeno, un grupo halógeno tal como cloro o bromo, un alcoxi inferior tal como metoxi y etoxi, un alcoholo inferior tal como metilo y butilo, un tioalcoholo inferior tal como tiometilo y tioetilo, y trifluorometilo; R es hidrógeno, un alcoholo inferior, de cadena recta o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, isopropilo y butilo, un aralcoholo tal como bencilo o alilo; e Y es un miembro seleccionado de la clase consistente en -OH, -OCH₂CN, y el grupo

20 $-N \begin{cases} R_2 \\ R_3 \end{cases}$, donde R₂ y R₃ son los mismos o distintos grupos, incluyendo hidrógeno, un alcoholo inferior tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, un alquenilo inferior tal como alilo, un arilo tal como fenilo o un fenilo sustituido en el núcleo, un aralcoholo tal como bencilo, fenetilo, fenilisopropilo, difenilmetilo, tritilo, naftilmetilo, un cicloalcoholo, particularmente los grupos cicloalcoholo que tienen de 5 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopentilo, ciclohexilo un cicloalcoholalcoholo inferior, tal como ciclohexilmetilo o ciclopentiletilo, y grupos en los que

25

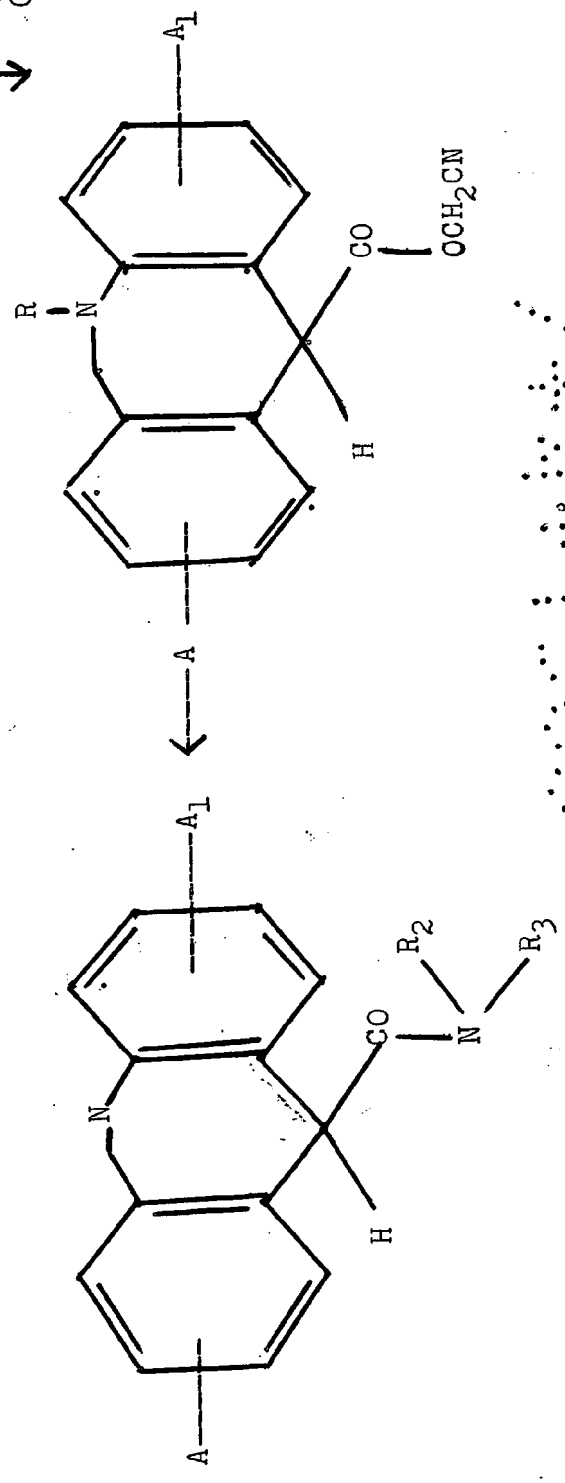
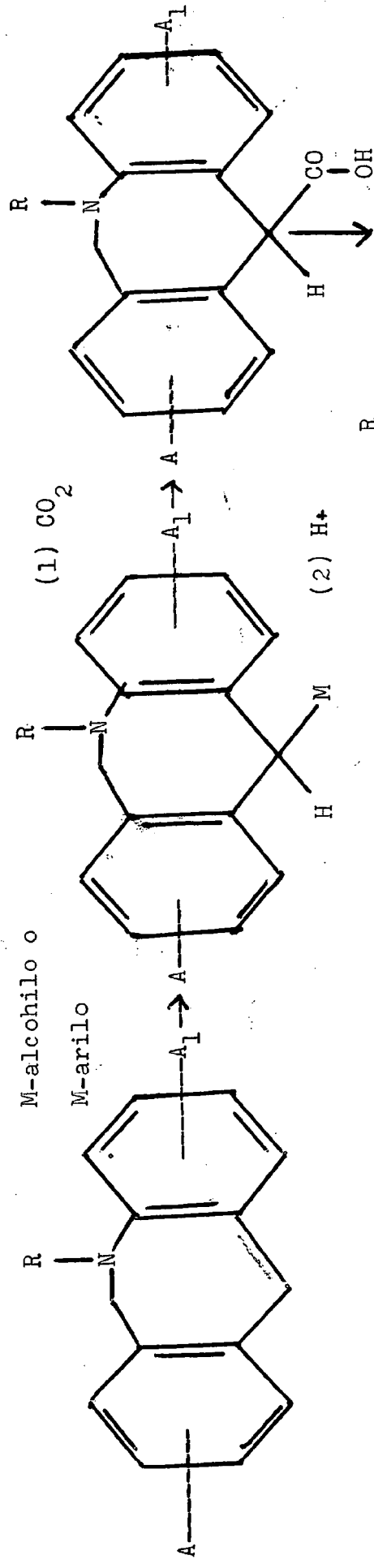
30



4 - N $\begin{matrix} / R_2 \\ \backslash R_3 \end{matrix}$ representa un grupo tal como morfolino, pirroli-
 dino, piperidino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino,
 4-alcoholo inferior-piperazino, tal como 4-metilpiperazino,
 5 4-(fenil-alcoholo inferior)-piperazino tal como 4-bencil-
 piperazino y 4-(alfa-metilfenetil)-piperazino y 4-(hidro-
 xi-alcoholo inferior)-piperazino tal como 4-(2-hidroxi-1-
 etil)-piperazino.

10 Los compuestos de la presente invención se pue-
 den preparar tratando una 5,6-dihidromorfantridina 5-sus-
 tituída con un compuesto alcohílico o arílico de metal al-
 calino, para formar la sal de 11-metal alcalino, y carbona-
 tando luego dicho compuesto, para formar el nuevo ácido
 15 carboxílico correspondiente (es decir, aquellos compuestos
 en los que Y es OH). Después se puede convertir el ácido
 en el éster cianometílico (es decir, aquellos compuestos en
 los que Y es $-OCH_2CN$). A su vez, los ésteres se pueden
 20 tratar con aminas, formando las amidas (es decir, aquellos
 compuestos en los que Y es $-N \begin{matrix} / R_2 \\ \backslash R_3 \end{matrix}$). El procedimiento
 se puede representar de la siguiente forma:

323936





donde A, A₁, R, $\begin{matrix} & R_2 \\ & \diagdown \\ - N & \\ & \diagup \\ & R_3 \end{matrix}$ e Y tienen los valores asignados,

y M es un metal alcalino tal como litio.

5 Las sales de 11-metal alcalino de la 5,6-dihidro
 morfántridina 5-sustituída que se pueden usar en el procedimien
 to, se preparan haciendo reaccionar una 5,6-dihidromorfántri-
 dina 5-sustituída con un compuesto de alcohol inferior o
 arilo y metal alcalino, tal como butil-litio o fenil-litio.
 10 La reacción se efectúa fácilmente juntando los reaccionantes
 en un medio de reacción líquido, anhidro e inerte, tal como
 pentano, hexano, éter etílico, xileno, tolueno, tetralina,
 cumeno o tetrahidrofurano, y mezclas compatibles de tales
 disolventes. La reacción se puede efectuar a temperatura am-
 15 biente o a temperaturas elevadas, según la reactividad del
 compuesto de metal alcalino usado en el procedimiento. La
 La reacción se termina sustancialmente, por lo general, en de
 1 a 4 horas. Una vez terminada la reacción se puede aislar el
 producto, si se desea, pero generalmente no se hace, ya que
 20 se puede usar tal como se encuentra en la mezcla de reacción.

Algunas de las sales de 11-metal alcalino de
 las 5,6-dihidromorfántridinas 5-sustituídas, que se pueden
 producir como se describe, son las sales 11-líticas de la
 5-metil-5,6-dihidromorfántridina, 5-etil-5,6-dihidromorfán-
 25 tridina, 5-isopropil-5,6-dihidromorfántridina, 5-bencil-5,6-
 dihidromorfántridina, 5-fenetil-5,6-dihidromorfántridina, 5-
 alil-5,6-dihidromorfántridina y 5-cinnamil-5,6-dihidromorfán-
 tridina.

La conversión de la sal de 11-metal alcalino
 30 de una 5,6-dihidromorfántridina 5-sustituída, al correspon-



diente ácido carboxílico, se efectúa por un método de carbonatación. La sal de 11-metal alcalino se disuelve en un medio de reacción líquido, anhidro e inerte, y la solución se trata con gran exceso de dióxido de carbono sólido. Se deja evaporar el exceso de dióxido de carbono, y el residuo se trata con una solución de carbonato de metal alcalino, preferiblemente una solución diluída de carbonato potásico. Después, la capa acuosa que se forma se separa, se acidifica hasta un pH de aproximadamente 2 a 3, con un ácido tal como ácido perhídrico, y se extrae con un disolvente adecuado, tal como benceno. Después se concentra la fracción de benceno, produciendo el ácido crudo, y, si se desea, el ácido se purifica más, por cristalización con un disolvente adecuado, por ejemplo éter de petróleo/metanol.

Algunos de los nuevos ácidos carboxílicos que se pueden preparar de esta forma son los siguientes: ácido 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico, ácido 5-isopropil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico, ácido 5-butil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico, ácido 5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico, y ácido 5-fenetil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico.

El ácido 5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico 5-sustituído se puede convertir fácilmente en el correspondiente éster cianometílico, tratando el ácido con un haloacetónitrilo, tal como cloroacetónitrilo o bromoacetónitrilo, en un disolvente, inerte, preferiblemente en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno, por ejemplo trietilamina. La reacción se activa por calentamiento, y se prefieren las temperaturas de reflujo. Cuando la reacción está sustancialmente completada, el correspon-



diente éster cianometílico se puede recuperar de la mezcla de reacción por técnicas usuales, por ejemplo extracción con disolvente, seguidas por métodos de cristalización.

Algunos de los ésteres cianometílicos de 5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato 5-sustituído que se pueden preparar de esta forma son los siguientes: 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo, 5-isopropil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo, 5-butil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo, 5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo, y 5-fenetil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo.

Las carboxamidas de 5,6-dihidromorfantridina 5-sustituída, compuestos en los que Y es - N $\begin{matrix} R_2 \\ / \\ R_3 \end{matrix}$ se

pueden preparar fácilmente tratando el derivado de éster cianometílico 11-carboxilato correspondiente con amoniaco, o con una amina primaria o secundaria adecuada.

Entre las aminas que se pueden emplear en el procedimiento de la presente invención son representativas las siguientes: metilamina, etilamina, bencilamina, dimetilamina, metilbencilamina, anilina, piperidina, piperazina 4-sustituída, y morfolina.

Entre las nuevas amidas que se pueden preparar por el procedimiento de la presente invención, son representativas las siguientes: 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, N-metil-5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, N,N-dimetil-5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, N-bencil-5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, N-fenil-5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, N-metil-N-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, N-(5-metil-



5,6-dihidro-11-morfantridinocarbonil)-piperidina, N-(5-metil-5,6-dihidro-11-morfantridinocarbonil)-morfolina, y 4-metil-1-(5-metil-5,6-dihidro-11-morfantridinocarbonil)-piperazina.

5 Aunque todos los compuestos de la invención son útiles como compuestos intermedios químicos y farmacéuticos, los nuevos compuestos de la presente invención que

10 son amidas (Y es $-N \begin{matrix} / R_2 \\ \backslash R_3 \end{matrix}$) son, además prometedores, analgésicos, sedantes, relajadores de los músculos unidos al esqueleto, agentes anticonvulsivos, y depresores generalmente del sistema nervioso central. Por tanto, se pueden usar en estudios farmacológicos, y como agentes selectores, para evaluar estas actividades en otros compuestos.

15 Los compuestos se pueden administrar a los animales en forma de compuestos puros, o en forma de sales de adición de ácido, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, pero, para obtener una relación más práctica entre tamaño y dosis, se combina uno o más de los compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y se preparan formas de dosis unitarias. La administración puede ser oral o parenteral.

25 Se pueden usar vehículos farmacéuticos que sean líquidos o sólidos. El vehículo líquido preferido es el agua. En las soluciones se pueden incluir materiales para dar sabor, si se desea.

30 Para formar polvos se pueden usar vehículos farmacéuticos sólidos tales como almidón, azúcar y talco. Los polvos se pueden usar como tales, o en forma de



5 tabletas, o se pueden usar para llenar cápsulas de gelatina. Para formar las tabletas se pueden usar los adecuados lubricantes, tal como estearato de magnesio, aglutinantes, tal como gelatina, y agentes desintegradores, tal como carbonato sódico en unión con ácido cítrico.

Las formas de dosis unitarias tales como tabletas y cápsulas pueden contener cualquier cantidad predeterminada adecuada, de uno o más de los compuestos, y se pueden administrar una o más de cada vez, a intervalos regulares. Tales formas de dosis unitarias pueden contener de 1 a 300 mg., o más, de un compuesto activo de la presente invención. La cantidad total de compuesto activo administrado se puede fijar finalmente por referencia al animal y a la enfermedad a tratar. Sin embargo, son adecuados de 1 a 300 mg. cuatro veces al día, con una dosis diaria total de 4 a 1200 mg. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Acido 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico

20 A una solución de 41,8 g. (0,2 moles) de 5-metil-5,6-dihidromorfantridina, en 250 ml. de tetrahydrofurano, se añade gota a gota, a 10°C., una solución de 166 ml. de solución de butil-litio (0,25 moles) en 250 ml. de éter. La resultante solución roja oscura se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, y se vierte en gran exceso de dióxido de carbono sólido, en 1 litro de éter. Se deja evaporar el exceso de dióxido de carbono, y el residuo se trata con solución diluida de carbonato potásico. La capa acuosa se separa, se acidifica con ácido clorhídrico a un pH de 2 a 3, y se extrae con benceno. La

25

30



solución en benceno se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo sólido se recristaliza con 750 ml. de éter de petróleo y 125 ml. de metanol, dando ácido 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico, p.f. = 130°C. (con descomposición).

Análisis.- Calc. para $C_{16}H_{15}NO_2$: C, 75,87; H, 5,97; N, 5,53.

Hallado: C, 75,91; H, 5,86; N, 5,80.

Ejemplo 2

10 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo.

A 14,05 g. (0,059 moles) de ácido 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico y 6,6 g. de trietilamina, en 200 ml. de acetato de etilo, se añaden gota a gota, con agitación, 49 g. de cloroacetnitrilo en 100 ml. de acetato de etilo. La solución se trata a reflujo durante 6 horas, se concentra, se disuelve el residuo en benceno, se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra. El residuo sólido se recristaliza con etanol, dando 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo, p.f. = 184,5°C.

15 Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{16}N_2O_2$: C, 73,95; H, 5,51; N, 9,58.

Hallado: C, 73,47; H, 5,35; N, 9,50.

25 Ejemplo 3

5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida

Se agita en un autoclave, durante 18 horas, una mezcla de 7,2 g. (0,0246 moles) de 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo y 150 ml. de



amoniaco líquido. Se abre el autoclave, y se evapora el amoniaco a temperatura ambiente. El residuo se recoge en 200 ml. de etanol, se hierve para separar el cianuro amónico, se filtra y se concentra. El residuo se recristaliza con 35 ml. de acetonitrilo, dando 5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, p.f. de 146 a 147°C.

Análisis.-Calc. para $C_{16}H_{16}N_2O$: C, 76,16; H, 6,39; N, 11,10
Hallado: C, 76,32; H, 6,46; N, 11,01

Ejemplo 4

10 Acido 5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico

A una solución de 127,3 g. (0,465 moles) de 5-bencil-5,6-dihidromorfantridina en 550 ml. de tetrahidrofurano se añaden gota a gota, con ligero enfriamiento, 341 ml. (0,52 moles) de solución de butil-litio en 550 ml. de éter. La solución, de color oscuro, se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, y se vierte en un exceso de dióxido de carbono en éter. La mezcla residual de sólido y éter se trata con carbonato potásico diluído. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico, hasta pH = 2, y el producto resultante se extrae con benceno, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se recristaliza con 1400 ml. de una mezcla de benceno y n-heptano (1/1), produciendo ácido 5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico, p.f. de 149 a 150°C. Cristalizaciones repetidas elevaron el punto de fusión a de 155 a 156°C.

20
25
Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{19}NO_2$: C, 80,22; H, 5,81; N, 4,25.
Hallado: C, 80,12; H, 5,75; N, 4,22.

323936

- 7 AB

Ejemplo 5

5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de ciano-
metilo.

5 Se calienta durante 25 min. en un baño de
aceite, a 130°C., una mezcla de 67,5 g. (0,205 moles) de
ácido 5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxílico,
22,8 g. (0,226 moles) de trietilamina y 250 ml. de cloro-
acetónitrilo. Tras enfriar, el líquido se vierte en 1 li-
10 tro de agua, se extrae con tetracloruro de carbono, se lava
con agua, y se concentra, produciendo 107,5 g. de residuo,
que se recrystalizan con 400 ml. de etanol, proporcionando
5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de ciano-
metilometilo, p.f. de 126 a 128°C.

15 Análisis.- Calc. para $C_{24}H_{20}N_2O_2$: C, 78,23; H, 5,47; N, 7,60.
Hallado: C, 78,49; H, 5,50; N, 7,63.

Ejemplo 6

5-bencil-5,6-dihidromorfantridina-11-carboxamida.

20

En un autoclave se cargan 27,6 g. (0,075 moles) de 5-bencil
-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo y
100 ml. de amoníaco líquido, y la mezcla se agita durante
24 horas a temperatura ambiente. Se evapora el exceso de
25 amoníaco, y el residuo se recrystaliza con 700 ml. de eta-
nol, produciendo 5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-car-
boxamida, p.f. = 176°C.

Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{20}N_2O$: C, 80,45; H, 6,14; N, 8,53.

30 Hallado: C, 80,52; H, 6,23; N, 8,25.

323936



Ejemplo 7.

N-metil-5-metil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida

5 Se calienta en un autoclave, durante 16 horas
a 50°C., una mezcla de 29,2 g. (0,1 moles) de 5-metil-5,6-
dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo, y 150
ml. de metilamina líquida. Se vapora la metilamina y el
residuo se recristaliza con etanol, dando N-metil-5-metil-
5,6-dihidromorfantridino-11-carboxamida, p.f. de 144 a
10 145°C.

Análisis.-Calc. para $C_{17}H_{18}N_2O$: N, 10,52.

Hallado: N, 10,22.

Ejemplo 8

15 4-metil-1-(5-metil-5,6-dihidro-11-morfantridinocarbonil)-pi-
perazina

Una mezcla de 29,2 g. (0,1 moles) de 5-metil-
5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo y
20 100 g. de N-metilpiperazina se agita y calienta durante
24 horas en un autoclave. El producto de reacción se con-
centra a vacío, se extrae con éter, el extracto etéreo se
lava con agua, seguido por extracción con ácido clorhídri-
co diluído. La capa acuosa ácida se hace básica con hidró-
25 xido potásico, se extrae el producto con éter, se seca
sobre carbonato, se concentra, se vuelve a disolver en
éter seco, y se introduce ácido clorhídrico seco, para pro-
ducir 21,1 g. de un clorhidrato crudo. Se libera la base
de 9,5 g. de este clorhidrato, y se somete a cromatogra-
30 fía sobre gel de sílice, usando benceno/metanol (4:1) co-

323936

- 7 ABR



mo eluyente. Se recoge una fracción de 4,35 g. de base. Se forma un maleato de hidrógeno, añadiendo una solución alcohólica de ácido maleico a una solución alcohólica de la base, seguido por precipitación de la sal por adición de éter. Rendimiento, 5,12 g. (25%), p.f. de 196 a 197°C.

Análisis.- Calc. para $C_{25}H_{29}N_3O_5$: C, 66,50; H, 6,48; N, 9,31.
Hallado: C, 66,36; H, 6,39; N, 9,06.

Ejemplo 9

10 N-(5-bencil-5,6-dihidro-11-morfantridinocarbonil)-pirrolidina.

Una mezcla de 18,4 g. (0,05 moles) de 5-bencil-5,6-dihidromorfantridino-11-carboxilato de cianometilo y 71 g. de pirrolidina se calienta en un autoclave, durante 24 horas a 130°C. La mezcla de reacción se concentra, se extrae con benceno, se lava con ácido clorhídrico diluido y con agua, la solución en benceno se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra para proporcionar 17 g. de un jarabe marrón, que se destiló para producir N-(5-bencil-5,6-dihidro-11-morfantridinocarbonil)-pirrolidina, p.eb. = 250°C. (0,06 mm.).

25 Análisis.- Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O$: C, 81,64; H, 6,85; N, 7,32.
Hallado: C, 81,62; H, 6,86; N, 7,52.

30 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América, el día 9 de marzo de 1.965, bajo el número 438.383, y el día 8 de febrero de 1.966, bajo el número 525.869, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-



dustrial.

- N O T A -

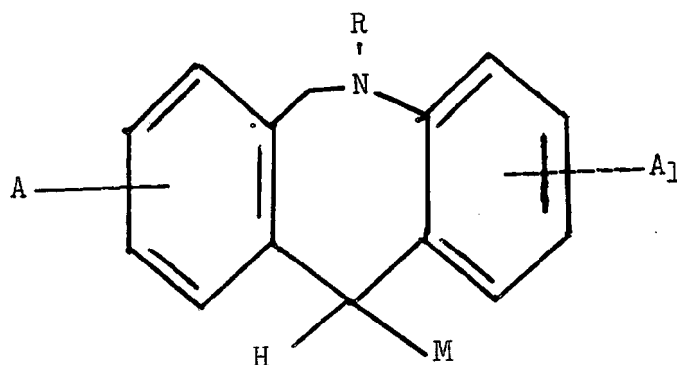
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años son los siguientes:

10

1.- Procedimiento para preparar un compuesto derivado de morfantridina, que comprende disolver un compuesto de la fórmula

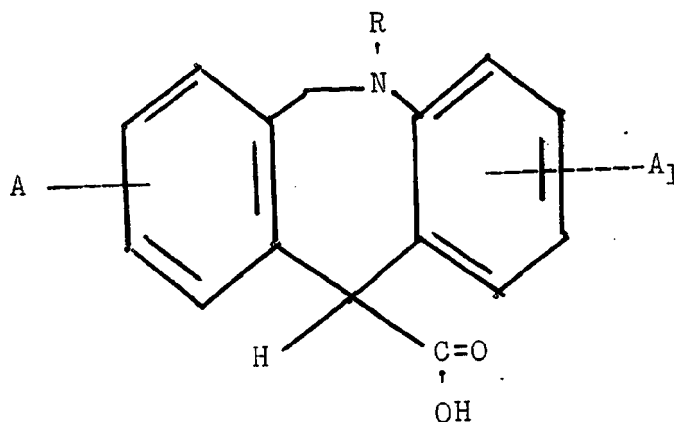
15



20

y tratarlo con un exceso de dióxido de carbono para formar un compuesto de la fórmula

25

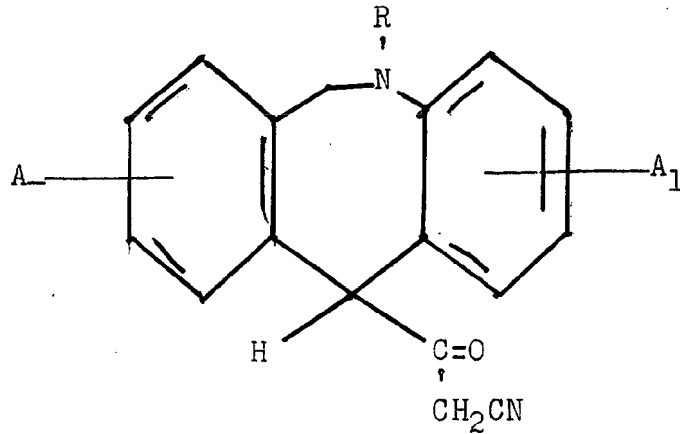


30

seguidamente tratar aquel compuesto con un haloacetoni-trilo para formar un compuesto de la fórmula



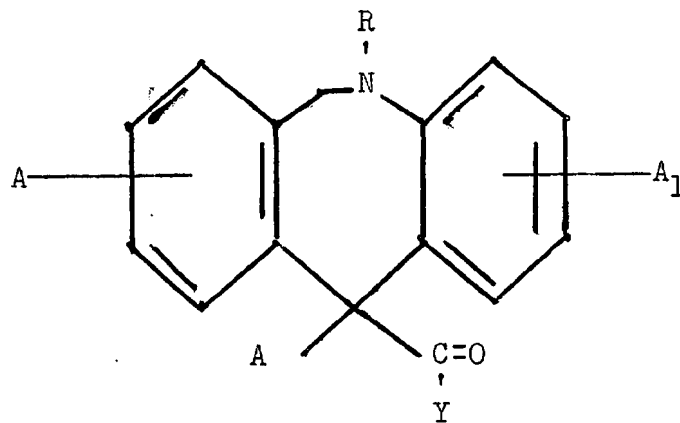
5



10

y finalmente hacer reaccionar aquél compuesto con amoníaco o una amina primaria o secundaria para formar una amida de la fórmula

15



20

en la cual Y es $\begin{array}{l} \text{R}_2 \\ \text{N} \\ \text{R}_3 \end{array}$, y en la cual A y A₁ son hidró-

25

geno, halogeno, alcoxi inferior, un alcoholo inferior, un alcoholo inferior-tio o trifluorometilo, R es hidrógeno, alcoholo inferior, aralcoholo o alilo y $\begin{array}{l} \text{R}_2 \\ \text{N} \\ \text{R}_3 \end{array}$ repre-

30

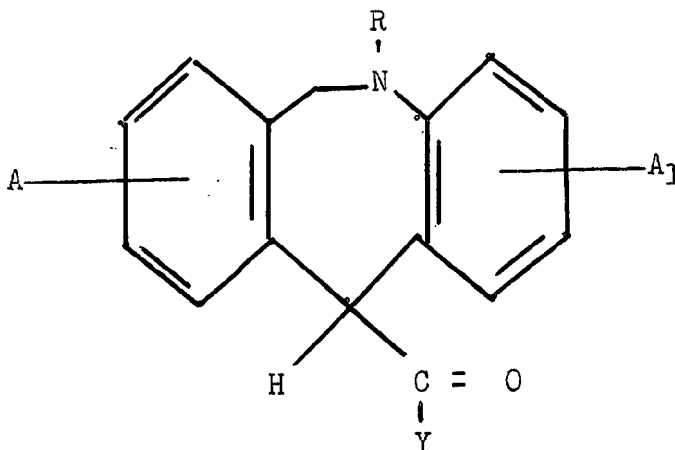
senta grupos amino en los cuales R₂ y R₃ son hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, arilo, aralcoholo,



cicloalcohilo, cicloalcohilo-alcohilo inferior y grupos

en los cuales $-N \begin{matrix} / R_2 \\ \backslash R_3 \end{matrix}$ son morfolino pirrolidino, piperacino, 4-(fenil-alcohilo inferior)-piperacino y 4-(hidroxi-alcohilo inferior)-piperacino.

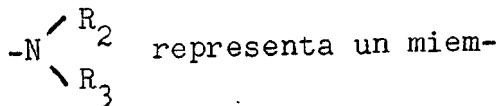
2.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula



donde A y A₁ son miembros seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, grupo halógeno, alcoxi inferior, alcohilo inferior, tioalcohilo inferior y trifluorometilo; R es un miembro seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alcohilo inferior, aralcohilo y alilo; e Y es un miembro seleccionado de la clase que consta de -OH, -OCH₂CN, y el

grupo $-N \begin{matrix} / R_2 \\ \backslash R_3 \end{matrix}$, donde R₂ y R₃ se seleccionan del grupo

que consta de hidrógeno, alcohilo inferior, alquenilo inferior, arilo, aralcohilo, cicloalcohilo, cicloalcoholalcoholo inferior y grupos en los que



bro del grupo que consta de morfolino, pirrolidino, piperi-

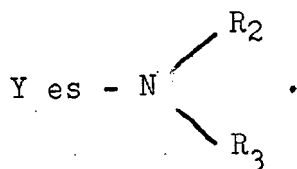


dino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 4-alcohilo inferior-piperazino, 4-(fenilalcohilo inferior)-piperazino y 4-(hidroxialcohilo inferior)-piperazino.

5 3.- Mejoras según el punto 2, donde A y A₁ son hidrógeno, R es hidrogeno, alcohilo inferior o bencilo, e Y es -OH.

4.- Mejoras según el punto 2, donde A y A₁ son hidrógeno, R es hidrógeno, alcohilo inferior o bencilo, e Y es -OCH₂CN.

10 5.- Mejoras según el punto 2, donde A y A₁ son hidrógeno, R es hidrógeno, alcohilo inferior o bencilo, e



15 6.- Mejoras según el punto 2, donde A y A₁ son hidrógeno, R es hidrógeno, alcohilo inferior o aralcohilo,

e Y es el grupo - N $\begin{matrix} / & R_2 \\ & \\ \backslash & R_3 \end{matrix}$, que representa morfolino, pirrolidino, piperidino, piperazino o 4-alcohilo inferior-piperazino.

20 7.- Mejoras según el punto 2, donde A y A₁ son hidrógeno, R es hidrógeno, metilo o bencilo, e Y es el grupo -N $\begin{matrix} / & R_2 \\ & \\ \backslash & R_3 \end{matrix}$, donde R₂ y R₃ son hidrógeno, alcohilo inferior o aralcohilo.

25 8.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones que comprenden un compuesto según el punto 2, en combinación con un diluyente farmacéutico.

30 9.- Método para inducir analgesia, que comprende administrar una cantidad inofensiva y eficaz de

323936



un compuesto según el punto 2.

10.- Método para controlar estados convulsivos, que comprende administrar una cantidad inofensiva y eficaz de un compuesto según el punto 2.

5

11.- Procedimiento para preparar un compuesto derivado de morfantridina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

10

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

Madrid, - 7 ABR. 1966
P.A.

Alberio de Elizaburu
Por Poder

fb.