



27 DE

348704

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ENDO LABORATORIES INC.

RESIDENCIA: 100 Stewart Avenue, GARDEN CITY,

New York 11530 - U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UNA SAL DE ADICION CON ACIDO ORGA-
NICO FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE".

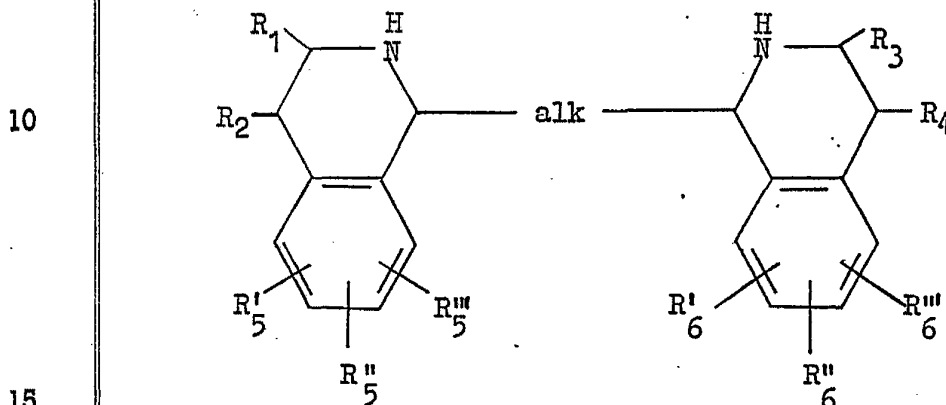
Prioridad: Patente n.º del

IG.

-1-



1 Este invento se refiere a la preparación de compuestos
 útiles para inducir actividad fibrinolítica en mamíferos.
 Los compuestos provocan elevados y prolongados niveles útiles
 de actividad fibrinolítica en mamíferos y son sales de adi-
 5 ción con ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables de al-
 quilenbis [1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína] de la siguiente
 Fórmula A:



Fórmula A

donde:

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan hidrógeno o alquilo infe-
 rior;

20 los sustituyentes R'_5 , R''_5 , R'''_5 , R'_6 , R''_6 y R'''_6 representan
 hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, alcoxi lo
 inferior, alquenoxi inferior, alquinoxio inferior, aciloxi in-
 ferior, ariloxi, fenilalcoxi inferior, amino, alquilamino in-
 ferior, acilamino inferior o nitro. Dos de los sustituyentes
 25 en uno o en ambos anillos aromáticos pueden estar enlazados,
 y cuando ocurre así constituyen alquilendioxi inferior;

"alk" representa un grupo alquileno de cadena lineal o
 ramificada de no más de 15 átomos de carbono.

30 El término "sal de adición con ácido orgánico farmacéu-
 ticamente aceptable" incluye sales tales como: succinato,



1 lactato, benzoato, acetato, p-toluensulfonato y bencenosulfonato y otras formadas a partir de ácidos normalmente utilizados en la técnica farmacéutica que contienen una porción orgánica en el radical ácido.

5 En la formación de un coágulo de sangre, por ejemplo un trombo, el fibrinógeno, una proteína soluble del plasma, se convierte en la proteína insoluble fibrina. Cuando la fibrina se deposita retiene células de la sangre dentro de su red formando un coágulo. En el caso de un trombo, el coágulo
10 generalmente interfiere con el paso de la sangre a través de los vasos.

La defensa del organismo vivo contra semejante incidencia es la proteína del plasma llamada plasminógeno que, en ciertas condiciones, puede ser activada por un "activador" con lo que el plasminógeno se convierte en la proteína
15 plasmina. La plasmina posee la propiedad de digerir y destruir eficazmente la fibrina (fibrinolisis). La fibrinolisis produce la disolución del coágulo y restituye la normalidad del vaso.

20 En condiciones normales, el organismo contiene proporciones bajas de "activador" en la corriente sanguínea. Se cree que constantemente pequeñas cantidades de plasminógeno están sufriendo conversión a plasmina bajo la acción del "activador". Sin embargo, desde un punto de vista cuantitativo, la cantidad de activador normalmente presente es insuficiente para producir bastante plasmina para producir la
25 lisis de la cantidad relativamente grande de fibrina presente en un coágulo tal como un trombo.

30 Los compuestos de Fórmula A anterior tienen la propiedad de estimular la producción y/o el desprendimiento de



1 cantidades relativamente grandes de "activador" en la corrien
te sanguínea. En esencia, esos compuestos inducen mayores
concentraciones de activador que, a su vez, produce eleva-
dos niveles de plasmina dentro del coágulo y esto provoca la
5 disolución del mismo.

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula A pueden
ser utilizados para disolver la fibrina siempre que se depo-
site en el organismo, independientemente de la causa de tal
depósito.

10 Muchos compuestos manifiestan actividad fibrinolítica
in vitro, por ejemplo los ácidos sulfónicos aromáticos, de-
rivados de ácido salicílico, ácidos grasos de cadena larga
y ácidos insaturados halogenados. Es muy importante que los
compuestos del presente invento son activos in vivo.

15 La actividad fibrinolítica in vivo puede ser inducida
por el ácido nicotínico, la procaína, la fenilbutazona, la
acetilcolina, la epinefrina, la serotonina y la histamina.
No obstante, el efecto de estos compuestos es de corta dura-
ción, es decir, del orden de minutos. Los compuestos de Fór-
20 mula A, por el contrario, pueden inducir una actividad fibri-
nolítica prolongada, es decir, del orden de horas.

Algunas sulfonilureas y esteroides pueden inducir un
aumento en la actividad fibrinolítica, pero un periodo de re-
traso del orden de horas precede al lento aumento de la ac-
25 tividad lítica. Los compuestos de este tipo no pueden ser
utilizados cuando se emplea una sustancia para efectuar una
terapia trombolítica, porque en tal caso debe ser rápidamen-
te inducida la actividad para ser efectiva en la disolución
de los coágulos. Los compuestos de Fórmula A, por el contra-
30 rio, son muy eficaces en esta aplicación porque inducen la



1 máxima actividad lítica en cuestión de minutos después de su administración.

La estreptoquinasa, una proteína estreptocócica, ha sido utilizada para la trombolisis, pero los efectos secundarios de pirogenicidad y reacciones anafilácticas han limitado su empleo. Por el contrario, los compuestos de Fórmula A están exentos de estas reacciones secundarias.

La uroquinasa, una proteína aislada de la orina del hombre, también ha sido utilizada para trombolisis pero las dificultades inherentes a la acumulación de grandes cantidades del material de partida, la orina humana, y el elevado coste de preparación de la sustancia han proscrito su utilidad general y práctica.

Los pirógenos bacterianos también han sido utilizados para efectuar la trombolisis, pero la severidad e imposibilidad de predicción de las reacciones pirogénicas han anulado su utilidad. Los compuestos de Fórmula A no son pirogénicos.

En resumen, los compuestos fibrinolíticos de Fórmula A son las primeras sustancias sintéticas que presentan actividad en mamíferos in vivo, son muy potentes, de acción prolongada; rápidos en los comienzos, de fácil preparación y no presentan ninguna de las dificultades asociadas con los materiales de origen natural.

Los compuestos de Fórmula A pueden ser usados para efectuar la fibrinólisis del coágulo en las trombosis agudas. También pueden ser empleados profilácticamente para mantener una mayor actividad fibrinolítica a largo plazo y disminuir así la incidencia de nuevas trombosis.

Los compuestos alquilenbis [1,2,3,4-tetrahidroisokino-



1 leínas] y sus sales de adición con ácidos orgánicos presen-
tes en las composiciones de este invento, cuando se utilizan
siguiendo las indicaciones dadas aquí, poseen un alto grado
de actividad y, por consiguiente, solamente se requieren pe-
5 queñas cantidades para producir efectos fibrinolíticos en
mamíferos. A estos niveles de dosificación, los efectos se-
cundarios son generalmente despreciables.

10 Cuando los sustituyentes R_5 y R_6 incluyen porciones hi-
droxilo, acompañan a la producción de una buena acción fibrin-
olítica unos efectos entre moderados y marcados de reduc-
ción de la presión sanguínea.

15 Las funciones oxigenadas generalmente son beneficiosas
para obtener una actividad fibrinolítica máxima y con un as-
pecto preferido de este invento están incluidas en R_5 y
 R_6 una o más funciones alcoxilo inferior tales como metoxi-
lo, isopropoxi, butoxi o metilendioxi. Estas funciones son
más eficaces cuando están situadas en las posiciones 6 y 7
del anillo de tetrahydroisoquinoleína.

20 La cadena alquilénica, designada por "alk", puede va-
riar dentro de amplios límites con retención de la potencia
fibrinolítica. No obstante, la actividad es máxima cuando
los anillos de tetrahydroisoquinoleína están separados por
cadenas de 3 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos de tales
cadenas el 2-propiltrimetileno, tetrametileno, 1,8-dietiloc-
25 tametileno y decametileno.

Los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , en los compuestos preferi-
dos, representan hidrógeno o grupos alquilo de no más de 4
átomos de carbono. Los preferidos son los compuestos en los
que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno o metilo.

30 Los compuestos de Fórmula A se preparan fácilmente por



1 métodos descritos frecuentemente en la bibliografía. En tér-
minos generales, su preparación comprende la interacción de
una feniletilamina apropiadamente sustituida con un dicarbo-
5 xialcano, cuyo puente entre las porciones carboxílicas del
mismo corresponde a la longitud de la cadena alquilénica de-
seada. La bis-feniletilamida así derivada se cicla después
por deshidratación a alquilen-bis [3,4-dihidroisoquinoléina].
Esta última se convierte después en un compuesto de Fórmula
A por reducción a la correspondiente alquilen-bis [1,2,3,4-
10 tetrahidroisoquinoleína].

Teniendo en consideración los procesos de síntesis im-
plicados en la preparación de estos compuestos, resulta evi-
dente que pueden existir en formas isómeras. En los casos
más sencillos, es decir, cuando R_1 , R_2 , R_3 y R_4 en la Fórmu-
15 la A representan hidrógeno, existen diestéreo-isómeros dl y
meso. Cuando se introducen centros asimétricos adicionales
la situación es más compleja y son posibles más diestéreo-
isómeros.

Hemos estudiado las potencias fibrinolíticas de varios
20 diestéreo-isómeros, así como las potencias de las mezclas de
diestéreo-isómeros de las cuales derivan. En todos los casos
se halló que los compuestos puros y las mezclas eran agen-
tes fibrinolíticos útiles. Por lo tanto, la Fórmula A com-
prende todos los isómeros producidos durante la síntesis de
25 estos compuestos. Se pretende que la designación de los com-
puestos de Fórmula A por nombres y por fórmulas a lo largo
de la memoria y reivindicaciones se entienda como incluyendo
todos los isómeros y mezclas de los mismos, a menos que se
especifique lo contrario.

30 Una característica notable de los compuestos de Fórmu-



1 la A es su relativa falta de toxicidad. Aunque son activos
a niveles de dosificación muy bajos, es posible superar los
niveles mínimos efectivos en un amplio margen sin que apa-
rezcan graves reacciones adversas. Esto permite utilizar los
5 compuestos sin preocuparse por posibles efectos secundarios
indeseables, como frecuentemente se producen cuando se admi-
nistran inadvertidamente dosis excesivas de otras sustancias
de gran potencia. Por ejemplo, por administración intraperi-
toneal a ratas, se ha hallado que los compuestos de Fórmula
10 A son efectivos para inducir la fibrinólisis a 0,05 mg/kg.
De hecho, se ha hallado que podían administrarse los mismos
compuestos en proporciones de 100 mg/kg. Por administración
intravenosa a ratas, los compuestos son eficaces a 0,05 mg/
kg y también a 80 mg/kg. Son activos por vía oral, en ratas,
15 a dosis de 5 a 300 mg/kg. En perros son activos, por vía in-
travenosa, a 0,5 mg/kg y también a 60 mg/kg. En el hombre
pueden ser administrados parenteralmente en dosis de 0,1
mg/kg a 50 mg/kg. Estos niveles de dosificación son ilustra-
tivos y no se pretende con ellos limitar la aplicación del
20 invento, El veterinario o el médico pueden encontrar aconse-
jable ajustar la dosis a la vista de la respuesta individual
del receptor.

Las sales de adición con ácidos orgánicos de alquilen-
bis [1,2,3,4-tetrahidroquinoleína] de Fórmula A son incorpo-
25 radas a un vehículo. El vehículo puede ser un sólido o un
líquido y las composiciones pueden encontrarse en forma de
tabletas, cápsulas llenas de líquido, cápsulas de contenido
seco, grageas, píldoras, soluciones acuosas, soluciones no
acuosas, jaleas, supositorios, jarabes, suspensiones, pulve-
30 rizaciónes, polvos y similares. Las composiciones pueden



1 contener, y en muchos casos de hecho contienen, agentes pre-
servativos, colorantes y saborizantes adecuados. Algunos
ejemplos de los vehículos que pueden ser utilizados en la
preparación de los productos del invento son cápsulas de ge-
5 latina; azúcares como lactosa y sacarosa; celulosa, metilce-
lulosa y acetato-ftalato de celulosa; gelatina; talco; es-
tearato magnésico; aceites vegetales como aceite de cacahuet,
aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, acei-
te de maíz y aceite de teobroma; petrolato líquido, polieti-
10 lenglicol; glicerina; sorbitol; propilenglicol; etanol; ágar,
agua y soluciones salinas isotónicas.

 En la preparación de las composiciones para usos far-
macéuticos se adoptan las prácticas y precauciones habitua-
les. Las composiciones destinadas a su administración por
15 vía parenteral deben ser estériles y ésto puede conseguirse
bien utilizando ingredientes estériles y realizando la pro-
ducción en condiciones asépticas o esterilizando la composi-
ción final mediante uno de los procedimientos usuales, ta-
les como filtración a través de miliporos. Debe ponerse el
20 cuidado habitual en que no se produzcan condiciones de in-
compatibilidad entre el componente activo y el preservativo
o agente saborizante diluyente o en las condiciones emplea-
das en la preparación de las composiciones.

 Las composiciones del invento pueden ser introducidas
25 en los mamíferos por vía oral, rectal o parenteral. Esto
puede llevarse a cabo inyectando la preparación líquida por
vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneana o subcutá-
nea; por deglución, en los casos de preparaciones sólidas o
líquidas; por aplicación local a las membranas mucosas, en
30 el caso de jaleas, supositorios, tabletas y similares; por in-



1 halación de pulverizaciones o nieblas de las preparaciones
líquidas y similares.

5 En situaciones de emergencia, el método preferido de
administración al hombre es por vía intravenosa. El ritmo
preferido de administración es de 0,1 a 10 mg por minuto, Pa
ra estos casos, de preferencia los compuestos de este inven-
to se diluyen con soluciones isotónicas tales como dextrosa
al 5 % en agua, fructosa al 5 % en agua y manitol al 5 % en
10 agua. Debido a que las sales de ácidos minerales de los com-
puestos de este invento tienen una solubilidad limitada en
agua, particularmente en presencia de un exceso de aniones
ácidos minerales, no es aconsejable la dilución con solucio-
nes fisiológicas salinas antes de la administración intra-
venosa.

15 Para comodidad del médico y para mayor economía tanto
del paciente como del fabricante, es preferible suministrar
los compuestos de este invento como soluciones estériles con
centradas en ampollas o viales que se diluyen en la forma
requerida, a discreción del médico. Lo más conveniente es
20 suministrar la dosis total requerida por cada paciente en
una sola ampolla o vial. Las sales de hidrocioruro descritas
en la bibliografía no son adecuadas para este fin, debido a
su limitada solubilidad en agua. Hemos descubierto que las
sales de ácidos orgánicos, que son mucho más solubles, son
25 preferibles para este fin. Así, el meso-isómero 1,1'-tetra-
metilenbis [1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinoleína],
uno de los agentes más útiles de este invento, no puede ser
preparado para uso como sal de hidrocioruro en concentracio-
nes superiores a 7,5 mg/ml. Por el contrario, el lactato es
30 soluble hasta más de 750 mg/ml, el acetato es soluble hasta



1 90 mg/ml y el metanosulfonato es soluble hasta más de 400
mg/ml. Por lo tanto es conveniente, útil y económico para
la administración al hombre preparar, por ejemplo, una am-
5 polla de 10 ml de dilactato del meso-isómero de 1,1'-tetrame-
tilen-bis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiquinoleína] a la
concentración de 50 mg/ml. Esta es aproximadamente 7 veces
mayor que la concentración posible con el correspondiente
hidrocloruro.

10 En el término ácido orgánico se incluyen las sales de-
rivadas de ácidos totalmente orgánicos, como acético, málico,
láctico y cítrico y las de los ácidos parcialmente orgánicos
como metanosulfónico, p-toluensulfínico, etanodisulfónico,
triclorometilfosfónico y fenilfosfínico.

15 En la práctica de este invento la cantidad de ácido
usada puede ser restringida para formar las sales de monoáci-
do y/o las sales de diácido de una o de ambas funciones bá-
sicas de los compuestos de Fórmula A. Tanto las sales de mo-
noácido como las de diácido están incluidas dentro de los lí-
20 mites de este invento. Cuando se prepara la sal de diácido,
puede emplearse una cantidad de ácido ligeramente en exceso
sobre la de base libre (es decir, más de 2 moles de ácido).

25 Los ácidos preferidos son los ácidos orgánicos. Las
sales de ácidos orgánicos se preparan haciendo reaccionar
el compuesto básico de Fórmula A con un ácido orgánico. La
reacción puede realizarse convenientemente haciendo reaccio-
nar la base y el ácido orgánico en un disolvente adecuado.
Un disolvente preferido es un alcohol inferior, siendo el
preferido el metanol. La reacción entre la base y el ácido
se lleva a cabo calentando, de preferencia y es especialmen-
30 te fácil refluyendo el disolvente.



1 Para la mejor comprensión de la naturaleza y objetos
de este invento remitimos a los siguientes ejemplos, que se
dan simplemente a título de ilustración adicional del inven-
to y no deben considerarse en un sentido limitativo. Las
5 temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Dimetanosulfonato de 1,1'-tetrametilen-bis-[7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-isoquinoleína]

10 Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 6,53g de
di [2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)etil]amida de ácido adípico,
p.f. 197°, 20 ml de oxicloloruro de fósforo y 65 ml de tolueno
seco. Después de enfriar, el precipitado se lava con ben-
ceno y acetona. Una solución del precipitado en agua calien-
te se hace fuertemente alcalina con solución acuosa de hidró-
15 xido sódico y, después de enfriar en hielo, el precipitado
se filtra y se lava con agua. Por recristalización en etanol
absoluto se obtiene 1,1'-tetrametilen-bis [7-benciloxi-3,4-
dihidro-6-metoxi-isoquinoleína], p.f. 165-166°C. Por reduc-
ción de este último producto con borohidruro sódico seguida
de tratamiento con ácido metanosulfónico se obtiene la mez-
20 cla dl y el meso-isómero del metanosulfonato.

Los siguientes productos se preparan de forma similar:

Diacetato de 1,1'-tetrametilen-bis [7-aliloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-isoquinoleína].

25 Disulfamato de 1,1'-tetrametilen-bis [1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-fenoxi-isoquinoleína].

EJEMPLO 2

Malonato de 1,1'-tetrametilen-bis [6-benciloxi-7-butoxifenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína]

30 Se hidroliza con solución diluida de hidróxido sódico



1 la 2-(3-benciloxi-4-butoxifenil)-N-acetiletilamina y la amina resultante se convierte en el producto deseado por los procedimientos del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

5 Isómeros de 1,1'-tetrametilen-bis[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinoleína] y sus sales

El compuesto del título ha sido previamente separado en las sales isómeras de hidrocioruro, denominadas "isómero A" e "isómero B".

10 En nuestro caso, el isómero A funde a 271-273°C. Se convierte en una base libre, p.f. 120,5-121,5°C.

Se disuelven por separado en metanol hirviendo la base libre y ácido d-tartárico (1:2,2 en moles), se mezcla y se enfría. La primera cosecha de cristales (p.f. 235-236°C desc.) se recrystaliza tres veces en agua hasta punto de fusión y grado de rotación constantes; p.f. 245-246° (desc.), $[\alpha]_D^{26} -28,0$ (C 1,00 H₂O). Por concentración del filtrado procedente de la primera cosecha se obtiene una segunda cosecha de cristales, p.f. 188-189° (desc.), $[\alpha]_D^{26} + 40,0$ (C 1,00, H₂O), que no se purifica más.

20 Cada uno de los tartratos de diferente punto de fusión se convierte en la base libre disolviéndolos en agua, alcalinizando con un exceso de hidróxido amónico concentrado, extrayendo en benceno y, después de evaporar el benceno, recrystalizando el residuo en benceno-ciclohexano. De esta forma la sal de p.f. 245-246° (desc.) da d-1,1'-tetrametilen-bis-[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinoleína], p.f. 98-100°, $[\alpha]_D^{26} -69,3$ (C 3,00, cloroformo). La sal de p.f. 188-189° (desc.) da l-1,1'-tetrametilen-bis-[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinoleína], p.f. 96-100°, $[\alpha]_D^{24} +69,0$



1 (C 3,00, cloroformo).

El isómero B, que en nuestro caso funde a 264-266°, se convierte en la base libre, p.f. 130-133°, que es meso-1,1'-tetrametilen-bis [1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinoleína].

5

El meso-isómero (4,4 g) se disuelve en 20 ml de etanol absoluto hirviendo y se añade sobre una solución a ebullición de 2,3 g (0,022 moles) de ácido láctico al 85 % en agua en 20 ml de etanol absoluto. Después de hervir la mezcla durante 5 minutos, se deja enfriar. Por filtración, lavado y secado se obtienen 5 g de lactato cristalino blanco que se recrystaliza en etanol al 95 % hasta punto de fusión constante, p.f. 217-218°.

10

De forma análoga, el meso-isómero se convierte en las siguientes sales:

15

Acetato, p.f. 176-178°; metanosulfonato, p.f. 290-291°; bencenosulfonato, p.f. 290-292°; Malato, p.f. 223-224°; citrato, p.f. 114-116°; maleato, p.f. 213-214°; malonato, p.f. 210-211°; oxalato, p.f. 227-228°.

20

EJEMPLO 4

<u>Ingredientes</u>	<u>Ampolla</u>
Dilactato de 1,1'-tetrametilen-bis [1,2,3,4-tetrahidro-6,6-dimetoxi-isoquinoleína], meso-isómero	50 g

25

Agua exenta de pirógenos para inyectables 1000 ml

El compuesto se diluye con agua hasta un volumen de 1000 ml. La solución se introduce en ampollas en condiciones estériles y las ampollas selladas se introducen en autoclave. Cada ampolla contiene 10 ml de la solución a 50 mg/ml.

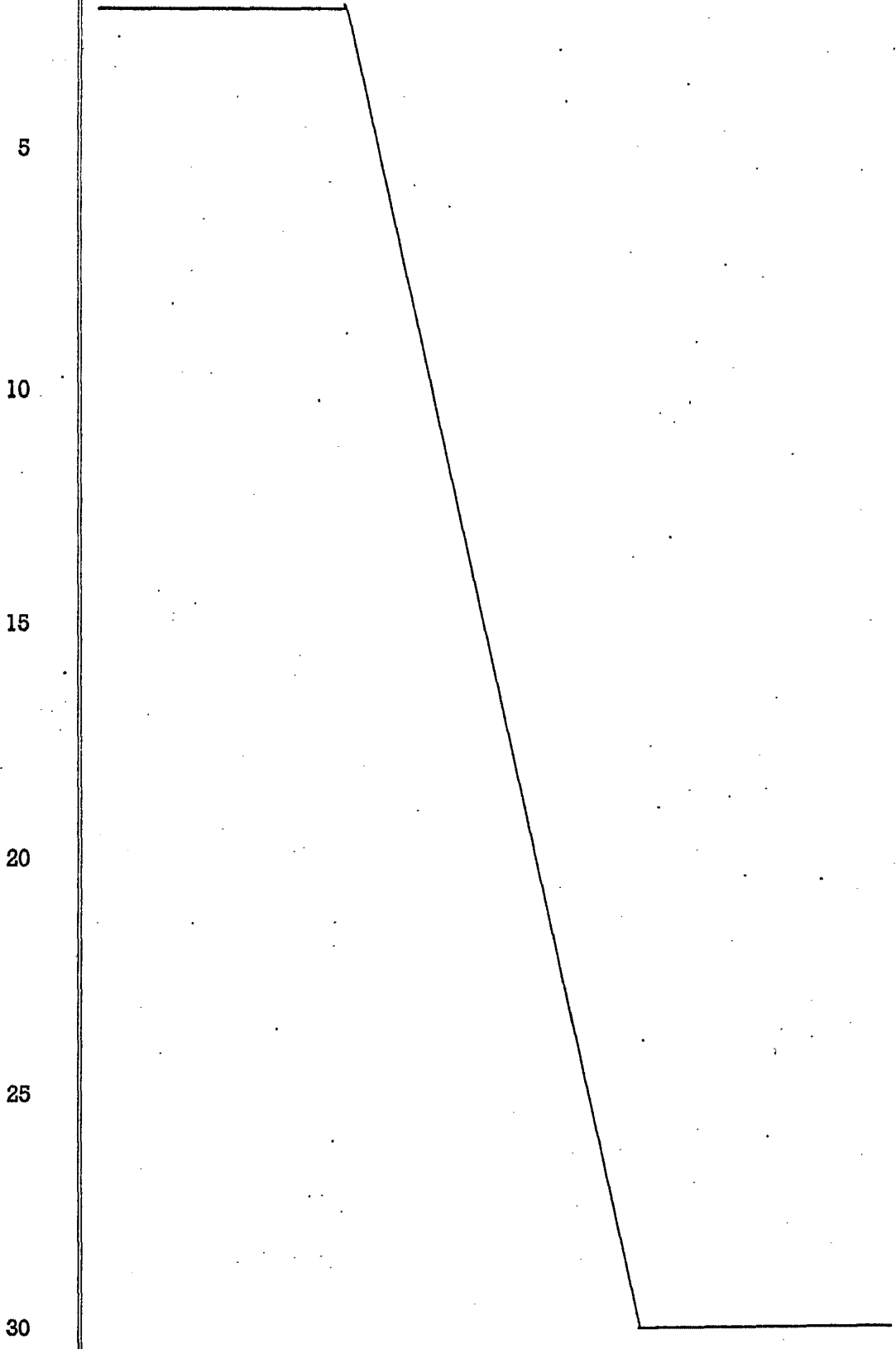
30

En resumen, la Patente de Invención que se solicita



27 D

1 reacerá sobre las siguientes:



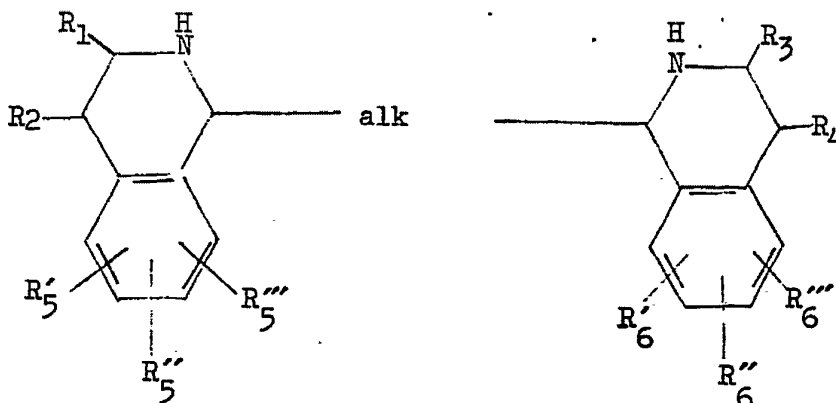


1

-REIVINDICACIONES-

1. Un procedimiento para la preparacion de una sal de adición con ácido orgánico farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula:

5



10

Fórmula A

donde:

15

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno o alquilo inferior; R₅, R₅' , R₅'', R₆, R₆' y R₆'' representan hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alquenoxi inferior, alquinoxio inferior, aciloxi inferior, fenilalcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, acilamino inferior o nitro; y donde dos de los sustituyentes en uno o en ambos anillos aromáticos pueden estar enlazados y cuando así ocurre constituyen alquilendioxi inferior; y "alk" representa alquileno de no más de 15 átomos de carbono, en la que dicho ácido orgánico es un radical ácido que contiene una porción orgánica con la condición de que los radicales R₅ (es decir R₅' , R₅'') y R₆ (es decir R₆' , R₆'') no sean simultáneamente grupos hidroxilo, estando caracterizado dicho procedimiento por poner en contacto el compuesto base libre de Fórmula A con un ácido que contiene una porción orgánica.

25

30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se utiliza un mol de ácido orgánico pa-



12 Dic. 1967

1

ra formar la monosal de adición o dos moles de ácido orgánico para formar la disal de adición.

5

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se utiliza un exceso de ácido orgánico y se forma la disal de adición.

10

4. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes Reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que la formación de la sal de adición con ácido se consigue haciendo reaccionar el compuesto base libre de Fórmula A y el citado ácido que contiene una porción orgánica, en un disolvente adecuado y a la temperatura ambiente o con calefacción.

15

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que dicho disolvente es un alcohol inferior, de preferencia metanol.

20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la calefacción se realiza a la temperatura de reflujo del alcohol.

25

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL DE ADICION CON ACIDO ORGANICO FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE".

30

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas mecanografiadas.

Madrid, 27 Diciembre 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.