

338641



29.M

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, a favor de la Sociedad Anónima LABORATOIRE D'ANALYSES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES MAUVERNAY - CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY, (C.E.R.M), de nacionalidad francesa residente en Route de Marsat 63 RIOM (Francia), con prioridad de la Patente monaguesca núm. 617, de fecha 21 de Abril de 1.966, -----

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO ANALGESICO Y ANTI-INFLAMATORIO.

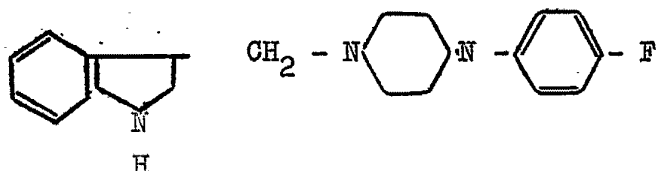
=====

La Patente de Invención a que se refiere la presente Memoria, está destinada a garantizar la explotación y la propiedad exclusiva, en España y sus Colonias, de un procedimien-



to para la obtención de un nuevo compuesto químico dotado de  
5 una actividad analgésica y anti-inflamatoria como es el 3-4  
(4 fluoro-fenil-piperacinometil-7-indol, de fórmula:

10



El procedimiento que vamos a describir se desarrolla de --  
acuerdo con la siguiente pauta:

15 A 36 grs. (0'2M) de 4-(4-fluoro)-fenil-piperacina, se añaden 15 grs. de ácido acético cristalizado y, después del enfriamiento, 20 grs. de una solución acuosa de formaldehído --  
(30% en peso). Se añaden entonces 50 ml. de alcohol absoluto de manera que se pueda agitar la masa.

20 De una sola vez se añaden 23'4 grs. de indol (0'2M), tiene lugar una reacción exotérmica y se obtiene una solución --  
limpida que se deja reposar 4 horas a temperatura ambiente.

A continuación se vierte lentamente y con agitación en --  
300 ml. de solución acuosa a 5% NH<sub>3</sub>. Se obtiene un precipitado blanco que se orea, se lava con agua y se seca al aire.

25 Después de dos recristalizaciones en el etanol, se obtienen 44 grs. de un polvo cristalino blanco con punto de fusión a 164º y de peso molecular de 309'36, cuyos caracteres físico-químicos son los siguientes:

Polvo cristalino blanco, insoluble en el agua, soluble en los disolventes orgánicos usuales.

30

C % = 73'76

H % = 6'50

N % = 13'58

El estudio farmacodinámico ha demostrado que la toxicidad



aguda sobre ratones, por via oral, es superior a 3000mg/kg.

35 La acción analgésica ha sido buscada por medio de los estímulos dolorosos calórico y químico:

placa caliente: (método de Eddy N.B., y Leimbach D.J. Pharmacol. Exp. Ther., 107, 385, 1953).

40 ácido acético : (método de Koster modificado por Witkin. Koster R., Anderson M. y De Beer E.J., Fed. Proc., 18, 412, 1959).

Witkin L.B., Heubner C.F., Galdi F., Galdi F., O'Keefe E., Spiteletta P. y Plummer A.J. J. Pharmacol., Exp. Ther, 133, 400-408, 1945 (61).

El ED 50 para la placa caliente es de 90 mg/kg y para el ácido acético de 35 mg/kg.

50 En las mismas condiciones, el ED 50 del Piramidón para la placa caliente, es de 200 mg/kg y para el ácido acético de 250 mg/kg.

La acción anti-inflamatoria ha sido buscada por la prueba del edema al kaolín sobre la rata (Wilhelmi y Domenjoz, Arzneimittelforsch., 1, 151, 1951).

55 A 125 mg/Kg, el valor máximo de la inhibición del edema es de 26% y el valor planimétrico de 146.

A 250 mg/kg, la inhibición del edema es de 51% y el valor planimétrico de 295.

60 El compuesto obtenido puede ser utilizado en terapéutica humana ya sea en comprimidos dosificados a 50 mg, con el principio activo asociado a los excipientes habituales, ya sea en supositorios dosificados a 100mg. asociados a manteca de cacao o a glícericos semi-sintéticos.

Las dosis recomendadas son, de preferencia:

65 Comprimidos: 1 a 4 por día,  
Supositorios: la 2 por día.



338641

Podrá ser variable todo aquello que no suponga una alteración de la esencialidad del objeto expuesto en la pasada descripción, la cual deberá ser tomada en su más amplio sentido y no como una limitación de posibilidades de realización.

70

N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente monaguesca núm. 617, de fecha 21 de Abril de 1.966, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

75

1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO ANALGESICO Y ANTI-INFLAMATORIO", como es el 3- $\overline{4}$ -(4-fluoro-fenil piperacinometil)-indol, caracterizado porque, en primer lugar, se hace reaccionar el 4-(4-fluoro)-fenil-piperacina con el formaldehído, añadiendo alcohol absoluto en agitación, -- después de lo cual y de una sola vez, el producto intermedio resultante se le añade el indol y se provoca una reacción -- exotérmica, obteniéndose una solución límpida que se deja reposar 4 horas a temperatura ambiente.

80

85

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO ANALGESICO Y ANTI-INFLAMATORIO", según la reivindicación 1a, caracterizado porque, la citada solución límpida se vierte, -- lentamente y con agitación de una determinada cantidad de solución acuosa a 5%  $\text{NH}_3$ , con lo que se obtiene un precipitado blanco que se orea, se lava, se seca al aire y es sometido a dos recristalizaciones en el etanol para obtener el compuesto bajo forma de polvo cristalino blanco.

90

3a.- Por último se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, -----

95

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO ANALGESICO

338641<sup>20</sup> MAR 1



Y ANTI-INFLAMATORIO".

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva que consta de cinco páginas escritas a máquina por una sola cara.

100

Madrid, 29 de Marzo de 1.967.-

P.A.

JUAN GUERRERO