

PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.446.

340576

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de una composición para combatir depresiones y ansiedades en animales de sangre caliente"

==.==.==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

==.==.==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con un procedimiento de obtención de composiciones útiles en el tratamiento de estados, tanto de excitación como depresivos, en animales de sangre caliente. Más particularmente, se relaciona con un procedimiento de preparación de composi

5.

340576

10 MAY



5. ciones que contienen, como ingrediente activo, 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida. Estas composiciones son útiles en animales de sangre caliente al mismo tiempo como depresores del sistema nervioso central y como antidepresivos o estimulantes del sistema nervioso central.

10. En la patente norteamericana N° 3.166.571, se describe nuevas ciclopropandicarboximidias que manifiestan actividad como depresores del sistema nervioso central que son útiles como agentes tranquilizantes, agentes hipnóticos o relajantes musculares. Se ha comprobado ahora que la 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida, que es un compuesto descrito en la patente norteamericana N° 3.166.571, es sorprendentemente única en el

15. sentido de que, además de la actividad depresora esperada, del sistema nervioso central, tiene también actividad estimulante y antidepresora. Esta combinación de actividad depresora y estimulante-antidepresora indica una amplia gama de utilidad terapéutica en trastornos mentales de diversos tipo, por ejemplo en el tratamiento de

20. estados depresivos, en el tratamiento de trastornos convulsivos tales como epilepsia, y en el alivio de ansiedades.

25. Se ha comprobado que las composiciones de la presente invención que contiene como ingredientes activo 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida, son útiles cuando está presente el componente activo en una cantidad de 1 a 100 mg por kilogramo de peso del cuerpo, por día, de animales de sangre caliente y por la vía elegida

30. para administrar la droga. La administración parenteral,

340576

16 MAY 1953



por lo general requiere dosis más pequeñas que la administración oral.

- Uno de los criterios para determinar la actividad depresora de estas composiciones es la desmejora de la capacidad de los animales de ensayo de sangre caliente, por ejemplo ratones, para atravesar una varilla de acero horizontalmente montada. Los ratones no tratados, cuando se los coloca sobre esta varilla, la atraviesan rápidamente desde un extremo al otro. El 50 % de los ratones tratados con 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida a una dosis de 150 mg por kilogramo, intraperitonealmente, no son capaces de llevar a cabo este acto. El fenobarbital sódico que es un depresor conocido del sistema nervioso central, afecta similarmente la capacidad de los ratones para caminar sobre la varilla a una dosis de 43 mg por kilogramo, intraperitonealmente.

- Otro ensayo que se ha utilizado para demostrar la actividad depresora mide la desmejora de la capacidad de los animales de ensayo, por ejemplo ratones, para permanecer sobre un tejido de alambre inclinado a un ángulo de 60° . Los ratones no tratados comúnmente se agarran del tejido indefinidamente. El 50 % de los ratones tratados con 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida a una dosis de 334 mg por kilogramo intraperitonealmente, pierden su capacidad para permanecer sobre el tejido durante un período de 30 min y caen. El fenobarbital sódico, que es un agente depresor de referencia, produce un correspondiente efecto en los ratones a 90 mg por kilogramo intraperitonealmente.

- Un tercer ensayo para medir la actividad depresora

340576



- ra es la determinación de la dosis mediante la cual el 50% de los animales de sangre caliente, por ejemplo ratones, pierden el reflejo de enderezamiento (RL₅₀). Se define el reflejo de enderezamiento como la capacidad de los animales de sangre caliente, por ejemplo ratones, para enderezarse después de ser colocados sobre sus espaldas o costados. Los ratones no tratados llevan a cabo este acto inmediatamente después de ser colocados de esta manera. El RL₅₀ para la 1-(clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida es 670 mg por kilogramo intraperitonealmente. El fenobarbital sódico, que es un agente depresor de referencia, muestra un RL₅₀ en los ratones a 138 mg por kilogramo intraperitonealmente.
5. Otro ensayo que es útil para demostrar la actividad depresora es la prologación de la duración del tiempo de sueño en los animales de sangre caliente, por ejemplo ratones, producida por los depresores de referencia, tales como pentobarbital sódico, etanol y meprobamato. La 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida, a una dosis de 150 mg por kilogramo intraperitonealmente, produce un aumento de 3 a 4 veces en la duración del tiempo de sueño producida por cada uno de los agentes de referencia mencionados más arriba.
10. Otra medida de la actividad depresora es la capacidad para impedir ataques convulsivos en los animales de sangre caliente, por ejemplo ratones, producidos por sulfato de estriquina, pentilentetrazol, ó por electroshock. La dosis de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida que protege el 50% de los
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

340576

16 MAY



- ratones contra ataques convulsivos producidos por sulfato de estriquina, es 16 mg por kilogramo intraperitonealmente. Una dosis de 50 mg por kilogramo, oralmente, protege el 100% de los ratones contra los ataques convulsivos producidos por sulfato de estriquina. La correspondiente dosis para la protección contra ataques convulsivos causados por pentilenotetrazol es 86 mg por kilogramo intraperitonealmente; y la dosis que protege el 50% de los ratones contra ataques convulsivos causados por electroshock máximo es 65 mg por kilogramo intraperitonealmente.
- 5.
- 10.

- Además de todos los procedimientos mencionados más arriba que demuestran la actividad depresora de la 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida, se ha comprobado que los siguientes procedimientos son útiles para demostrar la actividad antidepresora o excitatriz para este compuesto: (1) inhibición de la depresión del comportamiento exploratorio (en ratones) inducida por la 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina (te-trabenazina); (2) aumento de la actividad locomotriz espontánea (en ratones); (3) aumento de las acciones excitatrices de tramilcipromina y DL-dihidroxifenilalanina (en ratones); (4) aumento de la acción letal de la D-anfetamina en animales agrupados (ratones); y (5) efectos excitadores retardados sobre el comportamiento premeditado en animales de sangre caliente (monos y ratones).
- 15.
- 20.
- 25.

- (1) Los ratones no tratados, cuando se los coloca en el centro de un disco horizontal, camina
- 30.

340576



- rápidamente hacia el borde del disco y atisban por encima del mismo. Un agente de referencia, tal como 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH/aquinolizina (tetrabenazina), suprime completamente este comportamiento exploratorio. Sin embargo, el comportamiento exploratorio retorna en los ratones que han sido tratados con 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida a 150 mg por kilogramo intraperitonealmente antes del tratamiento con 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-bromo/aquinolizina. Un agente antidepresor de referencia, imipramina, clorhidrato de 5-(2-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,fazepina, también hace retornar el comportamiento exploratorio de los ratones tratados con tetrabenazina.
- 5.
- 10.
- 15.

- (2) Se mide comúnmente la actividad locomotriz de los animales de sangre caliente tales como ratones, por medio de un contador de actividad fotoeléctrica. El tratamiento de los ratones con 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida a dosis de 75 a 300 mg por kilogramo intraperitonealmente produce un aumento en la actividad motriz espontánea de 34-50%. Un agente de referencia estimulante conocido, D-anfetamina, 1,-fenil-2-aminopropano, también produce un aumento en la actividad locomotriz a dosis de 2,5-20 mg por kilogramo intraperitonealmente.
- 20.
- 25.

- (3) El tratamiento de animales de sangre caliente, por ejemplo ratones, con una combinación de tranilcipromina (TCP), que es un inhibidor de la monoamina oxidasa de referencia, y DL-dihidroxifenila-
- 30.



⁻⁷
340576

- lamina (DOPA) produce aproximadamente un aumento de 50% en la actividad locomotriz en comparación con ratones no tratados. Cuando se trata ratones con 20-40 mg por kilogramo, oral o intraperitonealmente, de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida, además de TCP y DOPA, se observa un aumento de la acción excitatriz, según queda en evidencia por otro aumento en la actividad locomotriz. Significativamente, el tratamiento de ratones con dosis de 20-40 mg por kilogramo, de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida solamente, no produce efecto sobre la actividad locomotriz. La imipramina, que es un agente anti-depresor de referencia, también muestra la capacidad para aumentar las acciones excitatrices de TCP más DOPA.
5.
10.
15.

- (4) Se cree que la excitación causada por el agente de referencia D-anfetamina, es responsable de la mayor mortandad observada cuando se aloja ratones en grupos en vez de confinamiento solitario. La 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida, a una dosis no letal de 150 mg por kilogramo intraperitonealmente, muestra la capacidad para aumentar la letalidad de ratones agrupados, tratados con D-anfetamina, con respecto a la que se observa cuando la D-anfetamina es el único agente administrado. La dosis que es letal para el 50% de los ratones agrupados, tratados con D-anfetamina solamente, es 21 mg por kilogramo intraperitonealmente. Cuando se trata ratones con 150 mg por kilogramo, intraperitonealmente, de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboxamida en
20.
25.
30.



340576

combinación con D-anfetamina, se reduce la dosis letal 50% (DL₅₀) de esta última a 9 mg por kilogramo, intraperitonealmente.

- (5) Los animales de sangre caliente, tales como monos, que reciben 50 mg por kilogramo, intraperitonealmente, de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropanodicarboximida permanecen libres de síntomas durante casi 24 horas, con lo cual se desarrolla un hiperactividad que dura 4 a 5 días. Los monos que reciben 100 mg por kilogramo, intraperitonealmente, de este agente, muestran una suave depresión inicial (que consiste en una ataxia de las patas traseras) que dura aproximadamente 10 horas, 24 horas después de la dosis, estos últimos animales desarrollan una hiperactividad que dura 4 a 5 días.

- Las ratas que se recuperan de los efectos depresivos de altas dosis (500 a 1000 mg por kilogramo, intraperitonealmente) de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropanodicarboximida también muestran períodos de hiperactividad que duran varias horas.

Los siguientes ejemplos describen la preparación del componente activo de la presente invención y formulaciones de tipos farmacéuticos representativos.

25.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropanodicarboximida

- En un frasco de 250 ml, provisto de un condensador de reflujo y un agitador de alambre Nichrome, se dispone 5 g (0,025 moles) de p-clorofenila

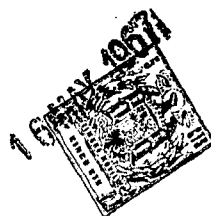
30.

340576



5. acetato de etilo, 5,7 g (0,027 moles de N-bromosuccinimida, 0,1 g de peróxido de benzoilo y 125 ml de tetracloruro de carbono. Se somete a reflujo la mezcla de reacción durante 24 horas, se la enfría y se la filtra para separar la succinimida insoluble. La concentración de la solución de tetracloruro de carbono bajo presión reducida proporciona un aceite de color rojo. La destilación bajo presión reducida a través de una columna de Vigreux de 10,2 cm proporciona 5,4 g (79 %) de β -bromo-p-clorofenilacetato de etilo bajo la forma de un aceite de color amarillo, punto de ebullición 107-113°C/0,5-0,55 mm. En un frasco de 1 lt, de 3 cuellos, provisto de termómetro, agitador, tubo de entrada de gas, condensador de reflujo y un embudo de adición, se dispone 250 ml de éter anhidro. Se inunda el sistema con nitrógeno seco y al éter se agrega 2,2 g de una dispersión de hidruro de sodio al 54,7 % en aceite mineral [1,2 g (0,05 moles) de hidruro de sodio]. Mientras se agita y hace pasar nitrógeno a través del sistema, se agrega una mezcla de 13,9 (0,05 moles) de α -bromo-p-clorofenilacetato de etilo, 5 g (0,005 moles de acrilato de etilo y 1,8 g (0,038 moles) de etanol seco, a través de un período de 45 min, a 25-29°C. Se agita la mezcla resultante de reacción durante 6 horas a la temperatura ambiente, cambiando el calor desde un gris amarillento hasta un amarillo intenso. La temperatura máxima alcanzada durante la reacción es 33°C. Se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega 3 ml de etanol ab-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

340576



- soluto para descomponer cualquier hidruro de sodio no reaccionado. A la mezcla de reacción se la lava con 50 ml de agua, 25 ml de ácido clorhídrico 1N, 3 veces con porciones de 25 ml de solución diluida de bicarbonato de sodio y 3 veces con una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la solución etérea, se la decolora y se la concentra bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo. La destilación bajo presión reducida a través de una columna de Vigreux de 10,2 cm, proporciona 7,1 g (48 %) de 1-(p-clorofenil)-cis-1,2-ciclopropandicarboxilato de dietilo bajo la forma de un aceite claro, punto de ebullición 129-139°C/0,45 mm.
5. Se trata una solución de 4 g (0,0135 moles) de 1-p-clorofenil-cis-1,2-ciclopropandicarboxilato de dietilo en 40 ml de etanol, con 13,5 ml (0,0135 moles) de solución de hidróxido de potasio 1N. Se somete a reflujo la solución resultante durante 3 horas y luego se la deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la solución de reacción hasta la fase acuosa y se la extrae con éter para separar una pequeña cantidad de aceite mineral. Se trata la solución acuosa con 13,5 ml de ácido clorhídrico 1N con lo cual se separa un aceite. A la mezcla acuosa aceitosa se la extrae 3 veces con éter. Se seca los extractos etéreos, se los decolora y se los concentra bajo presión reducida para obtener un aceite que cristaliza por enfriamiento. Dos recristalizaciones en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (30-70°C)
10. Se trata la solución acuosa con 13,5 ml de ácido clorhídrico 1N con lo cual se separa un aceite. A la mezcla acuosa aceitosa se la extrae 3 veces con éter. Se seca los extractos etéreos, se los decolora y se los concentra bajo presión reducida para obtener un aceite que cristaliza por enfriamiento. Dos recristalizaciones en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (30-70°C)
15. Se trata la solución acuosa con 13,5 ml de ácido clorhídrico 1N con lo cual se separa un aceite. A la mezcla acuosa aceitosa se la extrae 3 veces con éter. Se seca los extractos etéreos, se los decolora y se los concentra bajo presión reducida para obtener un aceite que cristaliza por enfriamiento. Dos recristalizaciones en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (30-70°C)
20. Se trata la solución acuosa con 13,5 ml de ácido clorhídrico 1N con lo cual se separa un aceite. A la mezcla acuosa aceitosa se la extrae 3 veces con éter. Se seca los extractos etéreos, se los decolora y se los concentra bajo presión reducida para obtener un aceite que cristaliza por enfriamiento. Dos recristalizaciones en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (30-70°C)
25. Se trata la solución acuosa con 13,5 ml de ácido clorhídrico 1N con lo cual se separa un aceite. A la mezcla acuosa aceitosa se la extrae 3 veces con éter. Se seca los extractos etéreos, se los decolora y se los concentra bajo presión reducida para obtener un aceite que cristaliza por enfriamiento. Dos recristalizaciones en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (30-70°C)
30. Se trata la solución acuosa con 13,5 ml de ácido clorhídrico 1N con lo cual se separa un aceite. A la mezcla acuosa aceitosa se la extrae 3 veces con éter. Se seca los extractos etéreos, se los decolora y se los concentra bajo presión reducida para obtener un aceite que cristaliza por enfriamiento. Dos recristalizaciones en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (30-70°C)

- 11 -
340576



proporciona 1,6 g (44,5%) de ácido cis-2-carbeto-
xi-2-p-clorofenilciclopropano-cis-carboxílico bajo
la forma de un sólido cristalino blanco, punto de
fusión 119-120,5°C.

5. Se trata una solución enfriada de 0,85 g (0,00316 moles) de ácido cis-2-carbeto-
xi-2-p-clorofenilciclopropano-cis-carboxílico en 20 ml de
cloruro de metileno, con 0,32 g (0,00316 moles) de
trietilamina y 0,378 g (0,0035 moles) de cloroformio.
10. Se agita la solución de reacción
a 0°C durante 1 hora y luego se la trata con 31 ml
de solución de fosfato de diamonio al 15%. Después
de agitar la mezcla de reacción durante 3 horas a
la temperatura ambiente, se separa la capa de clo-
ruro de metileno y se la lava con agua. Se seca la
15. solución de cloruro de metileno y se la concentra
bajo presión reducida para obtener un sólido blan-
cuzco. Una recristalización en cloruro de metileno
y éter de petróleo (30-70°C) proporciona 0,8 g
20. (95)% de cis-2-carbamoil-1-p-clorofenilciclopropa-
no-cis-carboxilato de etilo bajo la forma de cris-
tales blancos, punto de fusión 143-155°C.

- A una solución de 0,6 g (0,0023 moles)
de dis-2-carbamoil-1-p-clorofenilciclopropano-cis-
25. carboxilato de etilo en 65 ml de etanol absoluto
seco, se agrega 10,5 ml de una solución de etóxido
de sodio preparada disolviendo 500 mg de sodio en
100 ml de etanol seco. Se deja reposar la mezcla
de reacción a la temperatura ambiente durante 2,5
30. horas y luego se la concentra bajo presión reduci-

340576



5. da hasta 10 ml. Se trata la solución con 2,5 ml de ácido clorhídrico 1N y se separa el etanol restante bajo presión reducida para obtener un sólido blanco. Dos recristalizaciones en etanol acuosa proporciona 0,40 g (85 %) de 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida bajo la forma de un sólido blanco, punto de fusión 141,5- 143°C.

EJEMPLO 2

10. Se puede distribuir los presentes compuestos en forma unitarias de dosis, por ejemplo cápsulas de cáscaradura o cápsula de cáscara blanda. Una formulación que se ha comprobado que es útil en la preparación de estas cápsulas es la siguiente:

Por cada 100 cápsulas

15.	1-(1-p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida	60,0 g.
	Lactosa, USP	300,0 g.
	Estearato de magnesio (0,5 %)	<u>3,125 g</u>
	Total	363,125 g

20. Se mezcla íntimamente la formulación precedente y se la dispone en cantidades iguales en 100 cápsulas.

EJEMPLO 3

25. El siguiente ejemplo representa una formulación útil para preparar tabletas u obleas. Se puede preparar estas tabletas con suficientes ingredientes activos para el uso de 1/3 por día de aproximadamente 700 mg. Se puede acanalar tabletas más grandes y dividir las en mitades ó cantidades para

30. ser administradas 1 a 4 veces por día. Evidentemente

340576



se puede utilizar también tabletas más pequeñas en dosis múltiples para obtener la cantidad diaria de material activo. Se ha comprobado que es útil la siguiente formulación

5.		<u>Por tableta</u>
	1-(1-p-clorofenil)-1,2-	
	-ciclopropandicarboximida	700 mg.
	Almidon de maíz	210 mg.
	Metilcelulosa 400	350 mg.
10.	Estearato de magnesio, 1%	<u>182 mg.</u>
	Total	1.442 mg.

Las tabletas mencionadas más arriba contienen 700 mg de droga y se las administrará por lo general 3 a 6 veces por día para obtener aproximadamente la cantidad máxima de droga por día.

EJEMPLO 4

El compuesto de la presente invención puede ser también administrado bajo la forma de tabletas que contienen otros ingredientes, por ejemplo, los siguiente :

20.		<u>Por tableta</u>
	1-(p-clorofenil)-1,2-	
	ciclopropandicarboximida	0,07 g.
	Almidón de maíz	0,3 g
25.	Etilcelulosa N10	0,005 g.
	Estearato de magnesio, 1%	<u>0,0016 g</u>
	<u>Total</u>	0,3766g

Se puede variar la precedente formulación aumentando o disminuyendo el amidón de maíz y mediante la adición de otros ingredientes. También, en lugar

340576



de almidón de maíz, se puede utilizar otros agentes desintegradores tales como almidón de patata. Se puede utilizar otros lubricantes tales como ácido esteárico, talco y similares. Se puede utilizar agentes

- 5. edulcorantes tales como sacarina o ciclohexil sulfato de sodio y aromatizantes tales como aceite de menta, aceite de pirola, naranja o cereza.

EJEMPLO 5

- 10. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados intramuscularmente en la siguiente formulación

1-(p-clorofenil)-1,2-	
cloropropandicarboximida	100 mg/ml
Alcohol bencílico	0,9 %
15. Aceite de semilla de algodón,	
c.s.p.	1 ml.

EJEMPLO 6

- 20. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados intramuscular o subcutáneamente en la siguiente formulación:

1-(p-clorofenil)-1,2-	
ciclopropandicarboximida	200 mg/ml
carboximetilcelulosa sodica	10 mg.
Cloruro de sodio	9 mg.
25 Tween 80	1 mg
Alcohol bencílico	9 mg
Agua esterilizada, c.s.p.	50 m.

EJEMPLO 7

- 30. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados parenteralmente bajo la forma

- 15 -
340576



de suspensiones parenterales, tal como la siguiente:

		<u>%</u>	<u>p/v</u>
	1-(p-clorofenil)-1,2-		
5.	ciclopropandicarboximida	10-50	g
	Polisorbitan	80	g
	Polietilénglicol 4000	2,0-5,0	g
	Cloruro de sodio USP	0,5-0,8	g
	Alcohol bencílico	0,9	g
10.	Agua destilada libre de piróge no c.s.p.	100,0	cc g

- La precedente suspensión tiene un pH de aproximadamente 6. Evidentemente, se puede utilizar otros ingredientes en lugar de los mencionados más arriba para preparar las suspensiones desecadas. Por ejemplo, como surfactantes en lugar de polisorbitan 80 se puede utilizar óxido de etileno de base polioxipropilénica, etc. se puede utilizar otros agentes de suspensión tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y gelatina. Se puede utilizar otras sales distintas de cloruro de sodio, tales como fosfato sódico. Aunque el alcohol bencílico es un protector ventajoso, se puede utilizar otros tales como parabenos, clorobutanol, etc. También, en lugar de polietilenglicol 4000 se puede utilizar otros vehículos tales como polietilenglicol 400.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones



340576

- anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el número Ser. No.550.175 de 16 de Mayo de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION PARA COMBATIR DEPRESIONES Y ANSIEDADES EN ANIMALES DE SANGRE CALIENTE", caracterizándose por lo siguiente:
5. 1.- Procedimiento para la obtención de una composición para combatir depresiones y ansiedades en animales de sangre caliente, caracterizado porque se mezcla 1-(p-clorofenil)-1,2-ciclopropandicarboximida con un vehículo farmacéutico.
10. 2.- Procedimiento para la obtención de una composición para combatir depresiones y ansiedades en animales de sangre caliente, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
15. Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 20.

Madrid, 16 MAY 1967

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. GOMEZ ACEDERO Y VIDAL
Firmado: F. Hernández Reta