

360337



16 NOV 1969

PATENTE DE INVENCION

Case No. 22.383

=====

SECCION TECNICA
REGISTRACION I.P.C.
CLAS. <u>A</u> <u>61</u>
CLASE <u>K</u>

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION  
ANTIDEPRESORA"

=====

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

=====

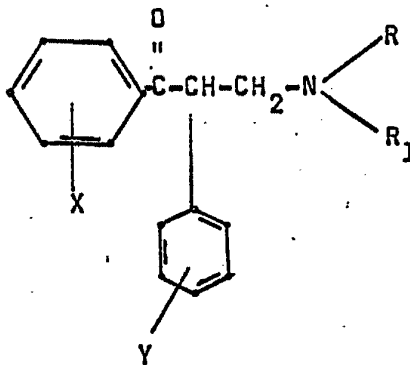


Este invento se refiere a nuevas composiciones de materia. De una forma más particular, se refiere a composiciones que contienen como componente activo, amino-2-fenilpropiofenonas-3-sustituidas y sales de las mismas con un vehículo apropiado para fines farmacéuticos, y a los métodos a seguir para la administración de dichos compuestos.

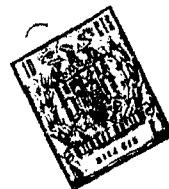
5.

Los componentes fisiológicamente activos de las composiciones presentes pueden ilustrarse por medio de la fórmula que sigue:

10.



en la que R y R<sub>1</sub> se eligen del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior, y X, Y se eligen del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y halo y las sales



16 NOV. 1963

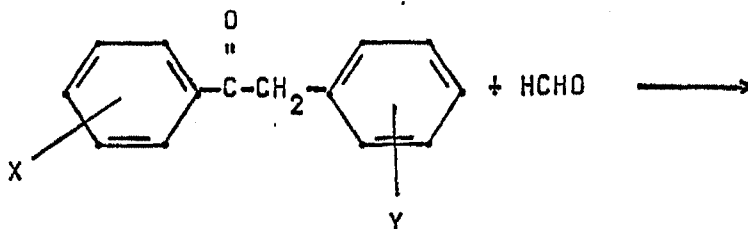
no tóxicas de los mismos,

5. Los componentes activos de las composiciones de este invento como bases son sólidos con bajas temperaturas de fusión ó líquidos incoloros y las sales cómo son las sales de hidroccloruros son compuestos cristalinos blancos.

10. Los componentes activos de las composiciones de este invento pueden prepararse haciendo reaccionar una desoxibenzoína apropiada con formaldehído con un disolvente polar como es el metanol ó etanol hirviente en presencia de una cantidad catalítica de una base, como es por ejemplo la piperidina.

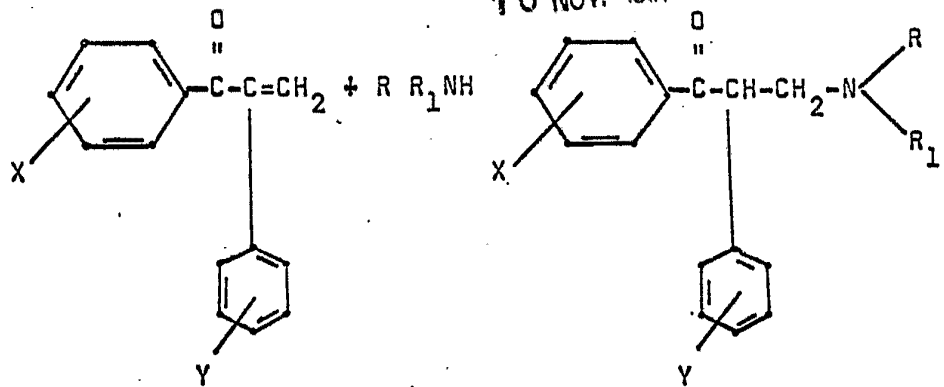
15. La desoxibenzoína sustituida con metileno resultante se añade a una amina líquida con ó sin disolvente, cuyo disolvente puede ser éter, un alcanol inferior ó benceno. Después de eliminar el exceso de amina, las amino-2-fenilpropiofenonas 3-sustituídas resultantes pueden aislarse en forma de aceite ó sólidos de bajas temperaturas de fusión, o convertirse en sus sales sólidas. La ecuación que sigue ilustra el proceso arriba descrito.

20.





16 NOV. 1957



5.

10.

15.

20.

Los componentes activos del presente invento son fisiológicamente activos en animales homoterms como antideprimientes ó estimulantes. La dosificación de los compuestos de este invento dependerá de la vía de administración, edad, peso y estado del animal homoterms. Una dosis diaria total de un miligramo a unos 200 miligramos por kilogramo de peso administrada de una vez ó en varias dosis varias veces al día es una dosificación normal comprendida dentro de los límites de tratamiento de la mayoría de los casos para los que los compuestos son útiles. Una unidad de dosificación de 10 mg. a 150 mg. es normalmente suficiente para el tratamiento diario. La administración por vía parenteral requiere en general dosis menores que la administración por vía oral.

Uno de los criterios seguidos para valorar la actividad antideprimiente es la inhibición de depresión del comportamiento exploratorio (en los ratones) inducida por la 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimeto



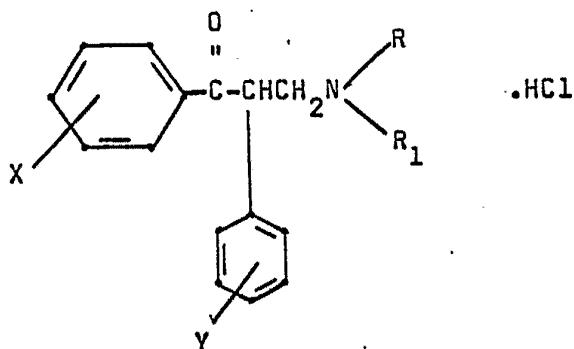
- xi-1,2,3,4,6,7-hexahidro[11,bH] benzo[a]-quinolizina (tetrabenazina). Los ratones no sometidos a tratamiento, cuando se colocan en el centro de un disco horizontal, caminarán rápidamente hacia el borde del disco y se quedarán mirando fijamente sobre el
5. borde del disco. Un agente deprimente de referencia, como es la tetrabenazina, suprimirá completamente éste comportamiento exploratorio. No obstante, el comportamiento exploratorio vuelve a los ratones que
10. han sido tratados con uno de los componentes activos de este invento antes del tratamiento con 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-[11,bH] benzo[a]-quinolizina (tetrabenazina). Un agente antideprimente de referencia empleado en
15. tratamientos clínicos, como es la imipramina, hidrocloruro de 5-(2-dimetilaminopropilo)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]-azepina, devuelve también el comportamiento exploratorio de los ratones tratados con tetrabenazina. Los experimentos de este tipo se
20. describen en las publicaciones que siguen: Vernier, V.G., Hanson, H.M. y Stone, C.A., The First Hahnemann Symposium, Ed. Nodine, (Primer simposium de Hahnemann) Ed. Nodine, J.H. y Moyer J.M., Lea y Febigli, Filadelfia, Pa., 1972, páginas 683-690. Asimismo, Greenblatt, E.N., y Osterberg, A.C. Toxicology and Applied Pharmacology (Toxicología y Farmacología aplicada), 1, 566-578 (1965). La tabla 1 ilustra la dosificación menor a la que los componentes
25. activos de este invento muestran ésta actividad antideprimente.
- 30.



16 NOV. 1968

Actividad de los compuestos para prevenir la depresión inducida en los ratones por la tetrabenacina.

TABLA 1



15.

20.

25.

30.

X	Y	R	R <sub>1</sub>	Dosis mínima eficaz mg/kg. i.p.
H	H	H	H	3,125
H	H	H	CH <sub>3</sub>	0,78
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,125
H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,125
H	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6,25
H	H	H	△	6,25
H	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>	1,56
H	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	6,25
p-Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	25,00
H	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,125
H	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	25,0 II
pCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	25,0 II
impriamina				1,25

II sal de succinato



16 NOV. 1968

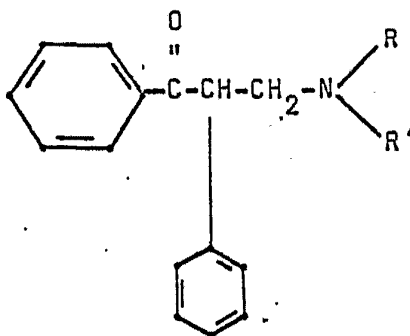
- Otro experimento que ha sido utilizado para demostrar la actividad antideprimente es la capacidad de inversión de la hipotermia en los ratones producida por la reserpina. (a) Informes de Garattini, S., et al.: J. Pharmacol, 509 (1962); (b) Jori A. y Garattini, S. ibid. 17, 480 (1965); (c) Jori A., et al.: ibid., 18, 326 (1966) explican la observación de que los agentes que son antideprimentes invierten también la hipotermia producida por reserpina. Dos grupos de 10 ratones se trataron con reserpina (solubilizada con propilenglicol y ácido cítrico) a una dosis de 5 mg/kg. por vía intraperitoneal. Al cabo de 18 horas, en cuyo momento la temperatura principal del recto se había reducido en 5,5 a 8,3<sup>o</sup>C., se sometió a tratamiento un grupo con uno de los componentes del presente invento a una dosis de 10 mg/kg por vía intraperitoneal y el otro grupo se sometió a tratamiento con almidón a una dosis de 0,2 ml./20 g. de peso. Se registraron las temperaturas en el recto utilizando un termómetro Tri-R-Electrónico y empleando una sonda de calibre 16 introducida 3 cms. en el recto. Dos horas después del tratamiento con los componentes activos del presente invento, se habían invertido notablemente los efectos hipotérmicos según se indica en la tabla 2 que sigue.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



10 NOV. 1963

TABLA II

Inversión de los efectos hipotérmicos de la reserpina en los ratones



15.

20.

25.

30.

Temperatura del recto, °C Reserpina + Almidón (5 mg./kg. i.p.)	Temperatura del recto, °C. Reserpina + amino-2-fenilpropiofenona 3-sustituída (10 mg./kg. i.p.)		
	R	R'	
90,2	H	H	34,4
85,2	H	CH <sub>3</sub>	32,2
84,8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	33,0
87,5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	33,3
84,2	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	31,8
92,6	impriamina (45 mg./kg. i.p.)		35,8

Por la tabla anterior se comprobará que



15 NOV 1969

los componentes activos del presente invento son cualitativamente similares al compuesto de referencia, imipramina.

5. Hemos descubierto también que uno de los compuestos del presente invento, a saber: Hidrocloruro de 3-metilamino-2-fenilpropiofenona, es sorprendentemente único en su género por el hecho de que, además de poseer la esperada actividad estimulante y antideprimente del sistema nervioso central,
10. muestra actividad deprimente, primero: Protegiendo a los animales contra ataques convulsivos producidos por la estricnina y, segundo: Reduciendo su habilidad para atravesar una barra horizontal de un modo normal. Esta combinación de actividades deprimentes y estimulante-antideprimente es indicativa de
15. una amplia gama de usos terapéuticos de los desórdenes mentales de diversos tipos, como por ejemplo el tratamiento de estados depresivos, el tratamiento de desórdenes convulsivos como es la epilepsia y el alivio de ansiedades. Se ha informado [Gluckman, M.I. Pharmacology of oxazepam (Farmacología del oxazepán) (Serax), nuevo agente contra la ansiedad, Curr. Therap. Res., 1, 721 (1965)] que existe un
20. grado elevado de correlación entre los efectos anti convulsivos en los animales y los efectos anti ansiedad en el hombre. Una medida de la actividad deprimente es la capacidad para evitar ataques convulsivos en animales homotermos, v.g., ratones, producidos por el sulfato de estricnina. Se han administrado
25. por vía intraperitoneal niveles clasificados de
- 30.



16 NOV. 1968

5. dosificación de los compuestos en un medio de almidón acuoso al 2% al grupo de diez ratones en cada dosificación. Se administró sulfato de estri<sup>c</sup>nicina, disuelto en salmuera acuosa por vía subcutánea en dosis calculadas para producir ataques extensores tónicos en un 95% de los ratones (0,82 mg por kilogramo de peso). La estri<sup>c</sup>nicina se administró a los 30 minutos del tratamiento con la droga. La dosificación efectiva media se calculó con el método de Litchfield, J.T. & Wilcoxon, F., "A simplified method of evaluation, Dose-effect experiments" (método simplificado de valoración, experimento sobre el efecto de dosificación), Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics (Revista de farmacología y terapéutica experimental), Volumen 96, página 99-113 (1949).
- 10.
- 15.

La dosis de hidrocloreuro de 3-metilamino-2-fenilpropiofenona que protegió al 50% de los ratones de los ataques producidos por el sulfato de estri<sup>c</sup>nicina era de 6 mg. por kilogramo administrado por vía intraperitoneal.

20.

Otra medida de la actividad deprimente es la capacidad para proteger a los animales contra los ataques producidos por electrochoque.

25. Se administraron los compuestos a grupos de diez ratones a una dosis de 50 mg/kg. Al cabo de 30 minutos se sometieron los ratones a un electrochoque máximo (60 ciclos, 50 mA, 0,2 segundos) por medio de electrodos corneales. Si menos de cinco ratones demostraban protección contra los ataques extensores tónicos, se consideraba el compuesto inactivo.
- 30.



NOV. 1950

5. Si cinco o más ratones quedaban protegidos se administraban al menos dos dosis graduadas más a grupos de diez ratones en cada grupo y se calculaba una dosis efectiva media. El compuesto hidrocloreto de 3-amino-2-fenilpropiofenona indica una dosificación efectiva media de 16,5 mg./kg. para la protección contra los ataques producidos por electrochoque. El compuesto hidrocloreto de 3-etilamino-2-fenilpropiofenona indica como dosis efectiva media como protección contra los ataques producidos por electrochoques la cantidad de 12,5 mg./kg.

10. Una tercera medida de la activada deprimidamente es la pérdida de la habilidad por parte de animales homotermos, como son los ratones, para atravesar una barra horizontal. Grupos de diez ratones se sometieron a tratamiento con una dosis de 100 mg./kg. y se sometieron a experimentación al cabo de 15 y 30 minutos del tratamiento. Si cinco o más de los ratones perdían la habilidad para poder atravesar la barra, se sometían a tratamiento después grupos de seis ratones al menos con dos dosis graduadas más, y se calculaba la dosis media efectiva. La dosis media efectiva en el caso de hidrocloreto de 3-metilamino-2-fenilpropiofenona es de 23 mg./kg.

15. DESCRIPCION DETALLADA

20. Los ejemplos que siguen describen la preparación de los componentes activos del presente invento y su uso en combinaciones de preparados farmacéuticos representativos.

25. 30.



16 NOV. 1968

EJEMPLO 1

Preparación de hidrocioruro de 3-etilamino-2-fenilpropiofenona.

5. Se añadieron 10 gramos de metilendesoxibenzoína a 20 ml. de etilamina líquida y se agitó la solución por espacio de una hora. Se añadió éter y se evaporó la solución para eliminar el exceso de etilamina. Esto produjo 3-etilamino-2-fenilpropiofenona en forma de aceite ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  5,94  $\mu$ ). Este aceite se disolvió en éter reciente y se extrajo con ácido clorhídrico 2 N.

10. Se enfrió la solución de ácido acuoso y se basificó con hidróxido de sodio, y se extrajo con éter. El extracto estéreo deshidratado se trató con cloruro de hidrógeno para obtener hidrocioruro de 3-etilamino-2-fenilpropiofenona, en forma de sólido blanco. La recristalización en acetona-éter dió el producto, punto de fusión 116,5-119°C, descomposición.

20. EJEMPLO 2

Preparación de hidrocioruro de 3-propilamino-2-fenilpropiofenona

25. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, y empleando n-propiolamina en lugar de etilamina, se obtuvo el producto 3-propilaminofenilpropiofenona en forma de aceite incoloro, que se convirtió, como en el ejemplo 1, en un hidrocioruro cristalino, punto de fusión 154,5-157°C, descomposición.

EJEMPLO 3

30. Preparación de hidrocioruro de 3-ciclopropiolamino-



16 NOV. 1968

-2-fenilpropiofenona.

5. Cuando se siguió el procedimiento del ejemplo 1 empleando ciclopropilamina en lugar de etilamina, se obtuvo 3-ciclopropilamino-2-fenilpropiofenona. El producto se convirtió al hidrocloreto que, cuando se recristalizó en cloroformo-acetato de etilo, dió un sólido blanco, punto de fusión 147-150°C, descomposición.

EJEMPLO 4

10. Preparación de hidrocloreto de 4'-cloro-3-metilamino-2-fenilpropiofenona.

15. Este compuesto se preparó añadiendo 11,6 gramos de 2-fenil-4'-cloro-acrilofenona a 15 ml. de metilamina líquida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El producto 4'-cloro-3-metilamino-2-fenilpropiofenona se convirtió al hidrocloreto, un sólido blanco, punto de fusión 166-168°C, descomposición.

EJEMPLO 5

20. Preparación de hidrocloreto de 3-metilamino-2-(p-metoxifenil)propiofenona.

25. Cuando se añadieron 17 gramos de 2-(p-metoxifenil)acrilofenona a 30 ml. de metilamina líquida siguiendo el ejemplo descrito en el ejemplo 1, el producto, 3-metilamino-2-(p-metoxifenil)propiofenona se convirtió al hidrocloreto, un sólido blanco, punto de fusión 148-151°C, descomposición (en una mezcla de metanol y éter).

EJEMPLO 6

30. Preparación de 2-(p-clorofenil)acrilofenona





13 NOV. 1968

- Se agitó y se refluyó durante 18 horas una mezcla de 46 gramos de p-clorobenzilfenilcetona, 480 ml. de etanol, 50 ml. de formaldehído al 37 % y un ml. de piperidina. Se filtró la solución y se diluyó el filtrado con 200 ml. de agua. Se extrajo la mezcla con cloruro de metileno y los extractos se lavaron ácido sulfúrico diluído, bicarbonato sódico y agua. El extracto de cloruro de metileno se secó después y se evaporó para obtener el producto, 2-(p-clorofenil)acrilofenona en forma de aceite incoloro (fuerte absorción de carbonilo a 5,99  $\mu$ ).

EJEMPLO 7

Preparación de hidrocioruro de 3-metilamino-2-(p-clorofenil)propiofenona

15. Cuando se añadieron 40 gramos de 2-(p-clorofenil)acrilofenona a 60 ml. de metilamina líquida siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, el producto 3-metilamino-2-(p-clorofenil)propiofenona se convirtió al hidrocioruro, un sólido blanco, Después de la recristalización en una mezcla de cloroformo y acetato de etilo, el producto fundía a 153,5-158,5°C, descomposición.

EJEMPLO 8

Preparación de succinato de 3-metilamino-2-fenilpropiofenona.

25. Se añadió una solución de 1 gramo de 3-metilamino-2-fenilpropiofenona en alcohol etílico a una solución alcohólica de ácido succínico. La solución resultante se dejó reposar durante varias horas. El succinato de 3-metilamino-2-fenilpropiofenona



na se separó lentamente en forma de un sólido blanco cristalino.

EJEMPLO 9

Preparación de fumarato de 3-etilamino-2-fenilpropiofenona.

5. Se añadió una solución alcohólica de 3-etilamino-2-fenilpropiofenona a una solución alcohólica de ácido fumárico. Se enfrió la solución resultante y se separó fumarato de 3-etilamino-2-fenilpropiofenona en forma de sólido cristalino blanco.

EJEMPLO 10

Preparación de maleato de 3-propilamino-2-fenilpropiofenona.

10. Una solución alcohólica de 3-propilamino-2-fenilpropiofenona se trató con una solución alcohólica de ácido maléico. Se enfrió la solución resultante y se separó el maleato de 3-propilamino-2-fenilpropiofenona en forma de sólido cristalino blanco.

EJEMPLO 11

Preparación de 2-(p-tolil)-acrilofenona.

20. Se disolvió 2-(p-tolil)-acetofenona (20,7 gramos) en metanol (80 ml.). Después de añadir formaldehído (37 %, 24 ml.), piperidina (1 ml.), y ácido acético (1 ml.), se reflujo la solución durante cuatro horas. La solución fría se diluyó con agua (100 cc) y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se aclaró con ácido sulfúrico (2 N, 50 cc) y agua (100 ml.), se secó (con sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar
- 25.
- 30.



16 NOV. 1968

2-(p-tolil)-acrilofenona en forma de aceite de color canela ( $\lambda_{C=O}$  6,05  $\mu$ ).

EJEMPLO 12

Preparación de succinato de 3-metilamino-2-(p-tolil)-propiofenona.

5. Se añadió 2-(p-tolil)-acrilofenona (19 g.) a metilamina (50 ml.). Después de agitar la mezcla durante una hora, se evaporó el exceso de amina a presión reducida y a la temperatura del ambiente.
10. El aceite residual se disolvió en éter y la parte básica se precipitó con gas de cloruro de hidrógeno. Después de decantar el éter, se disolvió el hidrocioruro en agua, se estratificó con éter, y se convirtió a la base libre añadiendo hidróxido acuoso diluído. La capa acuosa se extrajo una vez más con éter y las soluciones etéreas deshidratadas combinadas (sulfato de magnesio) se evaporaron a presión reducida a temperatura del ambiente. La 3-metilamino-2-(p-tolil)propiofenona residual se convirtió al succinato y éste se cristalizó en metanol (punto de fusión 136-137°C).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 13

Preparación de 2-(p-tolil)-4'-metilacrilofenona

25. Se disolvió p-metilbenzil-p-tolilquetona (44,8 g) en metanol (160 cc). Después de añadir formaldehído (37 %, 50 ml), ácido acético (1 ml.), y piperidina (1 ml.) la solución se refluyó durante 4 1/2 horas. Después de enfriarla, se extrajo la solución con metilencloruro (150 ml) tres veces después de añadir agua (200 ml.). La capa orgánica se
- 30.



5. aclaró con ácido sulfúrico (2 N, 50 ml), bicarbonato sódico diluido (50 ml.), y agua. La solución secada (con sulfato de magnesio) se evaporó para dar 2-(p-tolil)-4'-metilacrilofenona como un aceite que se solidifica después de reposar ( $\lambda$  C=0 = 6,05 punto de fusión 46-49,5°C).

EJEMPLO 14

Preparación de succinato de 3-metilamino-2-(p-tolil)-4'-metilpropiofenona.

10. Se añadió 2-(p-tolil)-4'-metilacrilofenona (20 g.) a metilamina líquida (60 ml.). Se agitó la solución durante dos horas, y el exceso de amina se evaporó después a la temperatura del ambiente. Se disolvió la materia residual en éter y la parte básica se precipitó con gas de cloruro de hidrógeno.
15. Después de decantar el éter, se disolvió el hidrocloreto en agua, se estratificó con éter y se convirtió a la base libre añadiendo hidróxido de sodio acuoso diluido. Se extrajo una vez la capa acuosa con éter, y las soluciones etéreas combinadas deshidratadas (con sulfato de magnesio) se evaporaron a presión reducida y a la temperatura del ambiente. La 3-metilamino-2-(p-tolil)-4'-metilpropiofenona residual se disolvió en etanol y se convirtió a la sal de succinato añadiendo una solución etanólica de ácido succínico. La cristalización en etanol dió succinato de 3-metilamina-2-(p-tolil)-4'-metilpropiofenona en forma de sólido cristalino blanco, punto de fusión 130-132°C.
- 20.
- 25.
- 30.



16.

EJEMPLO 15

Los compuestos presentes pueden administrarse en unidades de dosificación en forma de cápsulas de envuelta dura ó en cápsulas de envuelta blanda.

5. Una formulación útil en la preparación de dichas cápsulas es la que sigue:

	hidrocloruro de 3-metilamina-2-fenilpropiofenona	2,0 gramos
	Lactosa, U.S.P.	300 gramos
10.	Estearato de magnesio (0,5 %)	3,125 "
		<hr/>
		305,125 gms.

Se mezcla completamente la formulación y se deposita en cantidades iguales en 100 cápsulas.

EJEMPLO 16

15. El ejemplo que sigue representa una formulación útil en la preparación de tabletas. Estas tabletas pueden prepararse con ingredientes activos suficientes para administración tres veces al día de aproximadamente 50 mg. Se pueden hacer tabletas mayores y dividirse en mitades ó en cantidades para ser administradas de una a cuatro veces al día. Es evidente que se pueden emplear también tabletas menores en dosis múltiples para obtener la cantidad

20. diaria de material activo. La formulación que sigue ha resultado útil.

25.

Hidrocloruro de 3-dimetilamino-2-

	-fenilpropiofenona	50 mg.
	Almidón de maíz	210 mg.
30.	Celulosa de metilo 400	350 mg.



16 NOV. 1968

Estearato de magnesio 1 %	<u>182 mg.</u>
Total	792 mg.

5. La tableta anterior contiene 50 mg. de la droga que se suele administrar de tres a seis veces al día para obtener aproximadamente la cantidad mínima de droga por día para un animal homoterme de 60 kilos.

EJEMPLO 17

10. Los compuestos del presente invento pueden prepararse también en forma de tabletas que contengan otras formulaciones, como sigue:

	<u>Por tableta</u>
Hidrocloruro de 3-amino-2-fenilpropiofenona	0,05 gramos
15. Almidón de maíz	0,3 gramos
Celulosa de etilo N 10	0,005 gramos
Estearato de magnesio 1 %	0,0016 gramos
Total	<u>0,3566</u>

20. Se puede variar la formulación anterior aumentando o disminuyendo el almidón de maíz y mediante la adición de otros ingredientes. Asimismo, se pueden emplear otros agentes desintegrantes, como es el almidón de patata, en lugar de almidón de maíz.

25. Se pueden emplear otros lubricantes tales como el ácido esteárico, talco y otros. Se pueden utilizar agentes emulsionantes como es la sacarina o sulfamato de ciclohexilo sódico y aromatizantes como es el aceite de menta, aceite de gaulteria, naranja o cereza.

30.



EJEMPLO 18

Los compuestos del presente invento pueden administrarse por vía intramuscular o subcutánea, con la formulación que sigue:

5. Hidrocloruro de 3-etilamino-2-fenil  
propiofenona 2.500 mg.  
Carboximetilcelulosa sódica 10 mg.  
Cloruro sódico 9 mg.  
Tween 80 1 mg.
10. Alcohól benzílico 9 mg.  
Agua esterilizada hasta completar 50 ml.  
Este preparado contendrá 50 mg/ml. de compuesto activo.

EJEMPLO 19

15. Los compuestos del presente invento pueden administrarse por vía parenteral en forma de suspensiones parenterales como la que sigue:

- Hidrocloruro de 3-isopropilamino-2-fenilpropiofenona 2,0-5,0 gramos
20. Polisorbitán 80 0,1-0,2 gramos  
Polietilenglicol 4000 2,0-5,0 gramos  
Cloruro sódico USP 0,5-0,8 gramos  
Alcohól benzílico 0,9 gramos
25. Agua destilada libre de pirógeno hasta completar 100,0 ml.

Cada ml. contenía de 20 mg. a 50 mg. de la droga. Es evidente que se pueden utilizar otros ingredientes en lugar de los anteriores para preparar las suspensiones deseadas.

30. Por ejemplo, como agentes tensioactivos



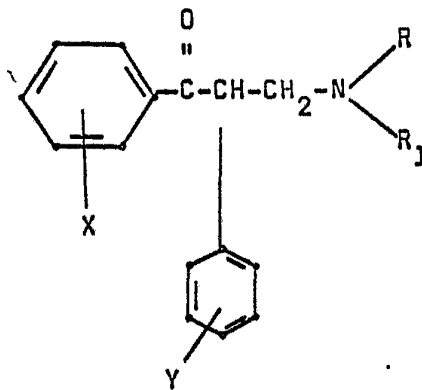
16 NOV. 1968

5. en lugar del polisorbitán 80 se puede utilizar óxi-  
do de etileno o polióxipropileno, y otros agentes de  
suspensión, como son la carboximetilcelulosa, metil  
celulosa y gelatina. Se pueden emplear otras sales  
distintas al cloruro sódico como son los fosfatos  
de sodio. A pesar de que el alcohol bencílico es un  
preservativo conveniente, se pueden utilizar otros  
como son los parabenos, clorobutanol, etc. Asimismo,  
en lugar de polienglicol 4000, se pueden utilizar  
10. otros vehículos como es el polietilenglicol 400.

- N O T A -

15. Descrita suficientemente la naturaleza  
del invento, así como la manera de realizarlo en la  
práctica, debe hacerse constar que las disposiciones  
anteriormente indicadas son susceptibles de modifi-  
caciones de detalle en cuanto no alteren su princi-  
pio fundamental. También se hace constar que el  
invento corresponde a una solicitud de Patente pre-  
sentada en Norteamérica Ser. No. 683.814 de 17 de  
20. noviembre de 1.967 acogiéndose por lo tanto a los  
beneficios que conceden los Convenios Internaciona-  
les en vigor, siendo lo que constituye la esencia  
del referido invento y por lo que se solicita Pa-  
tente de Invención, por 20 años en España, sobre:  
25. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION  
ANTIDEPRESORA", caracterizándose por lo siguiente:

30. 1ª.- Procedimiento para la obtención de  
una composición antidepresora, caracterizado porque  
se mezcla, como ingrediente activo esencial, un com-  
puesto de fórmula:



15. en la que R y R<sub>1</sub> se eligen del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior y ciclo alquilo inferior y X Y se eligen del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y halo, y las sales no tóxicas de los mismos, con un vehículo apropiado para fines farmacéuticos para los mismos.
- 20.

2a.- "Procedimiento para la obtención de una composición antidepresora", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

25. Esta memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 NOV. 1968

AMERICAN CYANAMID COMPANY

GOMEZ ABEJO Y MODEI  
 por el Firmado: F. Hernández Rulo