

420359

P.- 55.767

KH 350-1 Spa



420359

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de AB HÄSSLE

entidad sueca

establecida en Fack, S-431 20 Mölndal 1, Suecia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS

UTILES COMO AGENTES ANTIDEPRESIVOS"

(Clase Internacional C07c)

F.C. 3-10-75

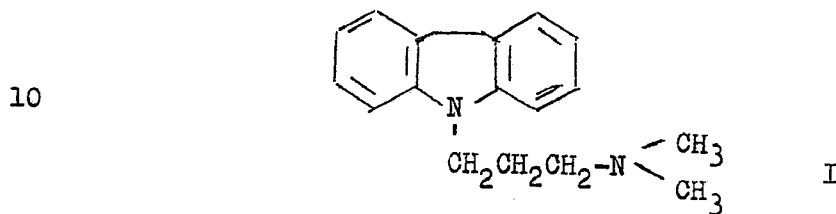
Int. Cl. C07D//A61K

420359

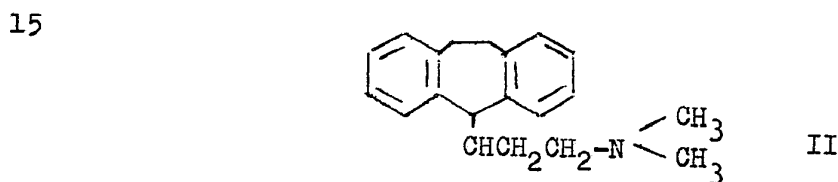


La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos que poseen actividad terapéutica como agentes antidepresivos.

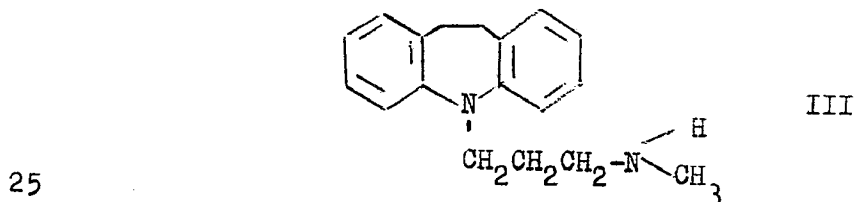
Los agentes antidepresivos que han alcanzado la aplicación clínica más extendida son las aminas terciarias tricíclicas imipramina, que tiene la fórmula estructural



y amitriptilina, que tiene la fórmula estructural

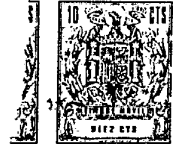


Aminas secundarias tales como la desipramina, que tiene la fórmula estructural

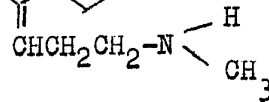
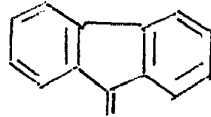


8.12.73

420359



y la nortriptilina, que tiene la fórmula estructural



IV

5

se utilizan en extensión algo menor. Todas estas sustancias producen, sin embargo, efectos secundarios que son indeseables en aplicaciones terapéuticas tales como ortostatismo, efectos anticolinérgicos y, sobre todo, un efecto arritmogénico (de producción de arritmia cardíaca) en la administración en grandes dosis a pacientes de edad avanzada. Las aminas secundarias, tales como la desipramina y la nortriptilina, producen también el conocido efecto de provocar ansiedad en un gran número de pacientes deprimidos. Además, todas las sustancias mencionadas presentan el inconveniente de que el efecto antidepresivo se inicia al cabo de algunas semanas de tratamiento. Este efecto de iniciación tardía debe adscribirse al hecho de que todas las sustancias citadas tienen una actividad antidepresiva baja. Además, se sabe por la bibliografía que ciertos 1,1-difenil-3-aminoprop-1-enos, tales como el compuesto que

15

20

25

8.12.73

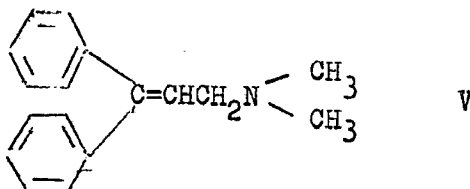
- 3 -

420359



tiene la fórmula,

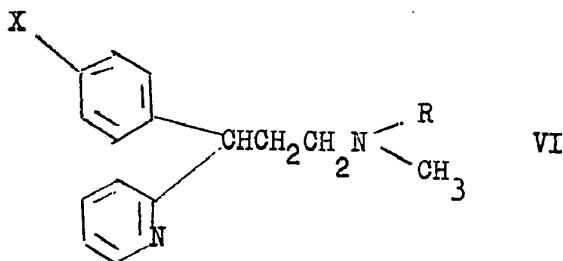
5



10

producen un efecto antidepresivo; véase J. Med. Chem. 14, 161-4 (1971). En la bibliografía se describe que compuestos que tienen la fórmula

15



20

en la que X es cloro o bromo y R es hidrógeno o metilo, producen un efecto antihistamínico y un efecto antidepresivo; véase la Patente de los EE.UU. Núm. 3.423.510. El compuesto de fórmula VI en el que X es bromo y R es metilo, se denomina bromofeniramina en la tabla 1 que aparece más adelante. Estos compuestos ilustrados con la fórmula V anterior, así como los compuestos ilustrados con la fórmula VI anterior presenta, sin embargo,

25 el grave efecto secundario de ser generadores de ansiedad

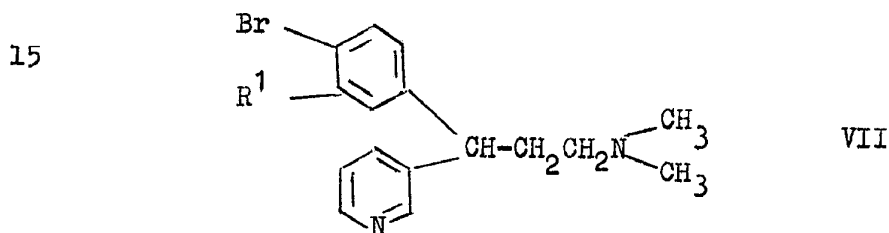
8.12.73



y de ser también generadores de ortostatismo.

Un objeto principal de la presente invención es obtener nuevos compuestos que producen un efecto antidepresivo satisfactorio. Un objeto adicional de la invención es obtener compuestos que producen un efecto antidepresivo, y que no producen ortostatismo, efectos anticolinérgicos o efectos de generación de arritmia. Objetos adicionales de la invención se deducirán claramente de la descripción que sigue.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado sorprendentemente que compuestos de la fórmula



20

en la cual el núcleo de la piridina está unido en posición meta al átomo de carbono adyacente y en la que el sustituyente R¹ es Br ó hidrógeno, y sales por adición de ácido terapéuticamente aceptables de los mismos,

25

420359

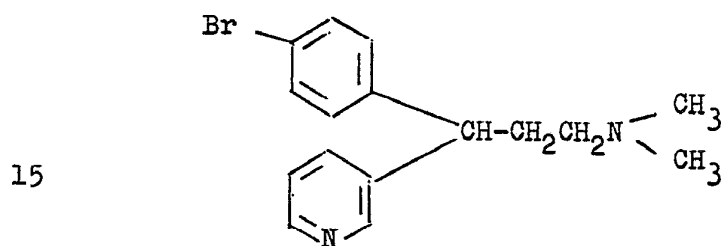


clínicamente tales como imipramina, desipramina, amitriptilina y nortriptilina, y aparte de los compuestos conocidos en la bibliografía, tales como los de las fórmulas V y VI, son agentes antidepresivos poderosamente activos que hacen desaparecer la depresión, los cuales no producen los efectos secundarios más inconvenientes, tales como ansiedad, ortostatismo, y arritmias cardíacas.

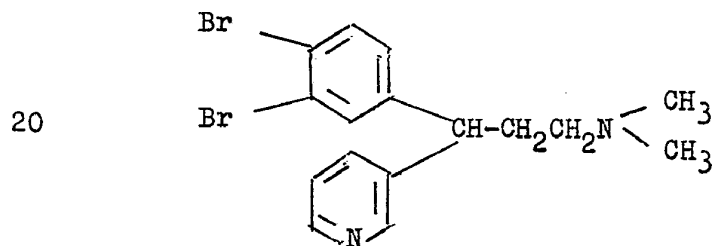
Ejemplos ilustrativos de los compuestos de la invención son:

Fórmula Estructural

Número de Código



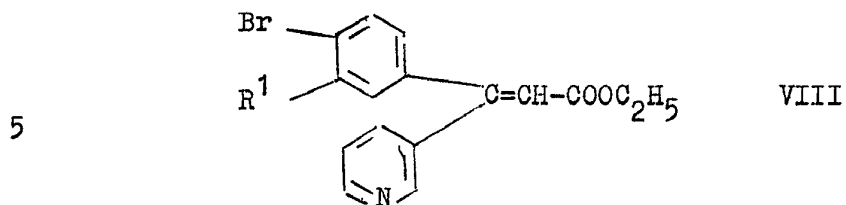
H 103/61



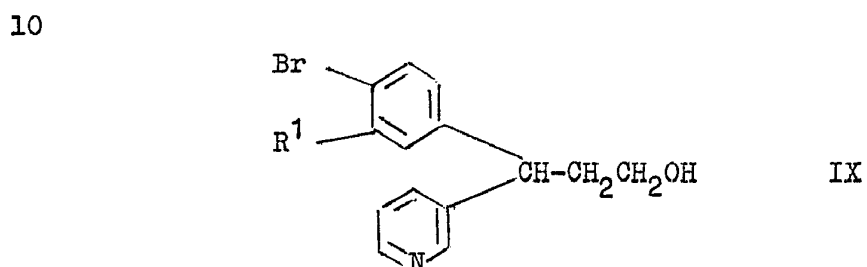
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos per se.



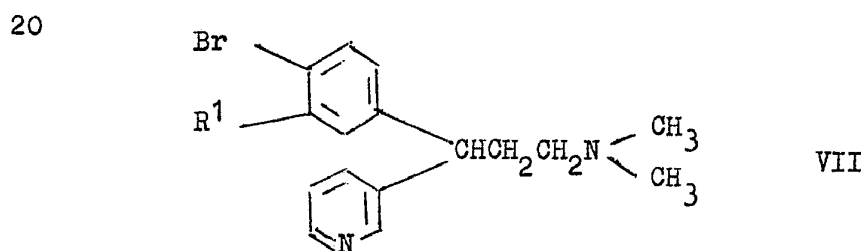
Un procedimiento adecuado es la hidrogenación de un compuesto de la fórmula



que conduce a la formación de un compuesto de la fórmula



15 el cual, después de ello, se hace reaccionar con dimetilamina para la formación de un compuesto de la fórmula



25

420359



La hidrogenación se realiza preferiblemente a una temperatura reducida, con LiAlH_4 como agente donante de hidrógeno.

5 La introducción de dimetilamina en el compuesto tendrá lugar posteriormente a una temperatura inferior a la temperatura ambiente.

10 El material de partida de fórmula VIII se prepara de una manera conocida per se a partir de 4-bromofenil-3'-piridilcetona por medio de una síntesis de Wittig.

De la misma manera, se preparó la 3-(3'4'-dibromofenil)-3(3''-piridil)-N,N-dimetilpropilamina.

15 Los compuestos intermedios de fórmula VIII, donde R^1 tiene el significado dado antes y en los cuales el núcleo de la piridina está unido en posición meta al átomo de carbono adyacente, y las sales por adición de ácido terapéuticamente aceptables de los mismos, constituyen un objeto adicional de la presente invención.

20 En la práctica clínica, los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral, por vía rectal o mediante inyección, en forma de preparaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo bien sea en forma de base libre
25 o en forma de una sal por adición de ácido farmacéuti-



420359

5 camente aceptable, p.ej., el clorhidrato, lactato, acetato, oxalato, y análogas, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser un diluyente sólido, semi-sólido o líquido o una cápsula comestible.

10 Usualmente, la sustancia activa constituirá entre 0,1 y 95% en peso de la preparación, más específicamente entre 0,5 y 20% en peso para preparaciones destinadas a ser inyectadas y entre 0,1 y 50% en peso para preparaciones destinadas a administración oral.

15 Para producir las preparaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para aplicación oral que contienen un compuesto de la invención en la forma de la base libre, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el ingrediente activo puede mez-
20 clarse con un vehículo sólido pulverizado, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, manita, un almidón tal como almidón de patata, almidón de maíz, o amilopectina, un derivado de celulosa o gelatina. La mezcla puede in-
25 cluir también lubricantes tales como estearato de magnesio o de calcio o un Carbowax^(R) u otras ceras de polietilenglicol, y puede comprimirse para formar tabletas o núcleos para grageas. Si se requieren grageas, los núcleos pueden recubrirse, por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar que pueden contener goma

420359



arábica, talco y/o dióxido de titanio, o alternativa-
mente con una laca disuelta en disolventes orgánicos
fácilmente volátiles o mezclas de disolventes orgáni-
cos fácilmente volátiles. Se pueden añadir colorantes
5 a estos recubrimientos, p.ej. para distinguir entre
preparaciones que contengan diferentes cantidades de
la sustancia activa. Para la preparación de cápsulas
de gelatina blanda (cápsulas cerradas en forma de per-
la) constituidas por gelatina y, por ejemplo, glicerina
10 o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa se
puede mezclar con un Carbowax [®]. Las cápsulas de gela-
tina dura pueden contener granulados de la sustancia
activa con vehículos sólidos pulverizados tales como
lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones, por ejem-
15 plo almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina,
derivados de celulosa o gelatina, y pueden incluir
también estearato de magnesio o ácido esteárico. Las
unidades de dosificación para aplicación por vía rectal
se pueden encontrar en forma de supositorios que con-
20 tienen la sustancia activa en mezcla con una base neu-
tra de naturaleza grasa, o en forma de cápsulas recta-
les de gelatina que contienen la sustancia activa en
mezcla con un Carbowax [®] u otras ceras de polietilen-
glicol.

25 Las preparaciones líquidas para aplicación

420359



5 por vía oral se pueden encontrar en forma de jarabes, suspensiones o emulsiones, por ejemplo que contengan desde aproximadamente 0,1% a 20% en peso de sustancia activa, azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina, propilenglicol y cualquier agente aromatizante, sacarina y/o carboxi-metil-celulosa como agente dispersante.

10 Para aplicación parenteral por inyección, las preparaciones pueden contener una solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua de la sustancia activa, preferiblemente en una concentración de 0,5 a 10%, y opcionalmente un agente estabilizador y/o una sustancia tampón en una solución acuosa. Las unidades de dosificación de la solución pueden introducirse ventajosamente en ampollas.

15 Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención para tratamiento terapéutico están comprendidas entre 5 y 500 mg para administración por vía oral, preferiblemente entre 50 y 250 mg, y entre 1 y 100 mg para administración por vía parenteral, preferiblemente entre 10 y 50 mg.

Efecto biológico

25 Es imposible producir depresiones en animales de ensayo por vía experimental. Con objeto de obtener un efecto potencialmente antidepressivo con nuevas sustancias, han de realizarse métodos de ensayo

8.12.73

420359



bioquímico-farmacológicos. Tal método de ensayo que parece dar tales signos externos del efecto antidepresivo de un compuesto, efecto que se corresponde de modo plenamente satisfactorio con el efecto descrito clínicamente, ha sido elaborado y se describe en el *European Journal of Pharmacology*, 5, 367-373 (1969), y en el *European Journal of Pharmacology*, 5, 357-366 (1969). Este método de ensayo implica la determinación de la aptitud de un compuesto para impedir el empobrecimiento en noradrenalina del cerebro y el corazón que es inducido por una inyección de 4,α-dimetil-m-tiramina, y la aptitud del compuesto para impedir el empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina del cerebro que es inducido por una inyección de 4-metil-α-etil-m-tiramina. Las sustancias que impiden el empobrecimiento en noradrenalina del cerebro y el corazón son especialmente aminas secundarias del tipo de la desipramina y la nortriptilina, las cuales presentan el grave efecto secundario de producir ansiedad. El impedimento del empobrecimiento en noradrenalina del cerebro y el corazón que es causado por estos compuestos induce también probablemente el ortostatismo. El efecto de reducción real de la depresión de una sustancia parece estar relacionado con el impedimento del empobrecimiento en 5-hidroxitriptamina. Como se muestra más adelante se ha encontrado sorprenden-

420359



temente que los compuestos de la invención poseen un efecto poderoso de impedimento del empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina que es inducido por la 4-metil- α -etil-m-tiramina, mientras que la aptitud de los

5 compuestos para impedir el empobrecimiento en noradrenalina que es inducido por la 4- α -dimetil-m-tiramina es totalmente inexistente o es muy débil. Adicionalmente, los compuestos de la invención difieren de todos los agentes antidepresivos tricíclicos utilizados hasta

10 ahora por el hecho de que aquéllos producen un efecto de inducción de arritmia cardíaca mucho menor que los agentes tricíclicos utilizados hasta ahora. Los compuestos del tipo descrito en el Journal of Medicinal Chemistry 14, 161-164 (1971) producen ciertamente un

15 efecto antidepresivo, pero este efecto antidepresivo es bajo comparado con el efecto de los compuestos de la invención, y estos compuestos conocidos, que se ilustran por el compuesto V antes indicado, son también sustancialmente capaces de impedir el empobrecimiento

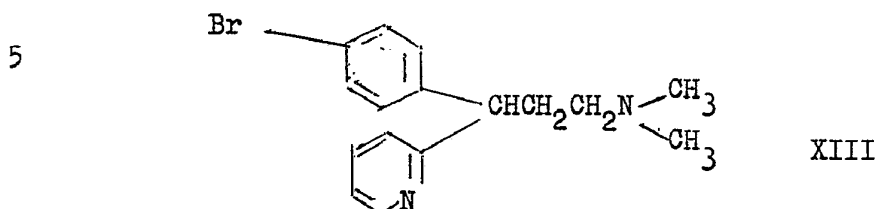
20 en noradrenalina del cerebro y el corazón inducido por la 4- α -dimetil-m-tiramina, que en el hombre conduce a dicho efecto secundario indeseable de la ansiedad y probablemente también al ortostatismo. Los compuestos descritos en la Patente de los EE.UU. N° 3.423.510 e

25 ilustrados por el compuesto VI anterior indicado, se

420359



describen como agentes antihistamínicos y antidepresi-
vos. El compuesto bromofeniramina, que tiene la fórmu-
la



10 parece, efectivamente, que produce un intenso efecto
de bloqueo o impedimento del empobrecimiento en 5-hi-
droxi-triptamina, pero este compuesto impide también
el empobrecimiento en noradrenalina inducido por la
15 4- α -dimetil-m-tiramina en alto grado, que en el hom-
bre conduce a efectos secundarios indeseables tales co-
mo la ansiedad y el ortostatismo.

A continuación se da una comparación farmaco-
lógica entre los compuestos de la invención y agentes
y compuestos antideprevisos tricíclicos descritos en
20 la bibliografía y utilizados previamente.

1. Efecto de impedimento del empobrecimiento
en 5-hidroxi-triptamina inducido por la
4-metil- β -etil-m-tiramina.

1.1 Ratas

25 La sustancia a ensayar se inyecta intraperito-

420359



nealmente a una rata. 30 minutos más tarde, se inyec-
tan por vía intraperitoneal 50 mg/kg de 4-metil- α -
etil-m-tiramina. Dos horas más tarde, se mata el ani-
mal y se determina la cantidad de 5-hidroxi-triptamina
5 en el cerebro. Los animales que han sido tratados úni-
camente con la sustancia de ensayo, los que han sido
tratados sólo con 4-metil- α -etil-m-tiramina y los
animales sin tratar, sirven como testigos. El porcenta-
je de inhibición del empobrecimiento en 5-hidroxi-
10 triptamina se determina de acuerdo con la fórmula si-
guiente:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{A - B}{C - B} \cdot 100$$

15 en la cual: A = la cantidad de 5-hidroxi-triptamina
(ng/g) en el cerebro después de la ad-
ministración de la sustancia de ensayo
y la 4-metil- α -etil-m-tiramina.

B = la cantidad de 5-hidroxi-triptamina
20 (ng/g) en el cerebro después de la ad-
ministración de 4-metil- α -etil-m-ti-
ramina.

C = la cantidad de 5-hidroxi-triptamina
25 (ng/g) en el cerebro después de la ad-
ministración de la sustancia de ensayo.

420359



La dosis efectiva que inhibe el empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina al 50% (Dosis Eficaz al 50%) se calcula por un análisis de regresión. Los resultados del ensayo se dan en la Tabla 1 más adelante.

1.2. Ratones

La sustancia a ensayar se inyecta intraperitonealmente a ratones. 30 minutos más tarde, se inyectan por vía intraperitoneal 100 mg/kg de 4-metil- α -etil-m-tiramina. 90 minutos más tarde, se administra de nuevo la sustancia a ensayar, ahora en una cantidad correspondiente a la mitad de la dosis original, y 30 minutos después se administra 4-metil- α -etil-m-tiramina (100 mg/kg). Dos horas después, se matan los animales y se determina la cantidad de 5-hidroxi-triptamina en el cerebro.

El porcentaje de inhibición del empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina, y la dosis eficaz al 50%, se determinan de la misma manera que en 1.1. Una descripción detallada del método se da en el European Journal of Pharmacology 5, 357-366 (1969). El resultado del ensayo se da en la Tabla 1 más adelante.

2. Efecto de impedimento del empobrecimiento en noradrenalina inducido por la 4, α -dimetil-m-tiramina.

420359



La sustancia a ensayar se inyecta por vía intraperitoneal a ratones (10 mg/kg). 30 minutos después, se administra 4, α -dimetil-m-tiramina (12,5 mg/kg). 90 minutos después, se administra a los animales la mitad de la dosis original de la sustancia objeto del ensayo (5 mg/kg), y 30 minutos más tarde se administra 4, α -dimetil-m-tiramina (12,5 mg/kg). Otras 2 horas más tarde, se matan los animales y se determina la cantidad de noradrenalina en el cerebro y en el corazón. Los animales tratados solamente con la sustancia objeto del ensayo, y los tratados exclusivamente con 4, α -dimetil-m-tiramina respectivamente, así como animales sin tratar, se utilizan como testigos.

El porcentaje de inhibición del empobrecimiento en noradrenalina se determina de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{A - B}{C - B} \cdot 100$$

donde, A = la cantidad de noradrenalina (ng/g) en el cerebro y en el corazón, respectivamente, después de la administración de la sustancia de ensayo y 4, α -dimetil-m-tiramina;
B = la cantidad de noradrenalina (ng/g) en el cerebro y en el corazón, respectivamente,

420359



después de la administración de 4, α -dime-
til-m-tiramina;

C = la cantidad de noradrenalina (ng/g) en el
cerebro y en el corazón, respectivamente,
5 después de la administración de la sustancia
de ensayo.

El resultado del ensayo se da en la Tabla 1
a continuación.

3. Efecto de inducción de la arritmia cardíaca

10 Una solución de la sustancia de ensayo se
infunde constante y lentamente a ratas anestesiadas
con nembutal, y se observan los electrocardiogramas
de los animales. Al cabo de un cierto período de tiem-
po, aparece un ritmo cardíaco irregular, que se hace
15 más grave y desemboca por último en una fibrilación
ventricular, con lo cual se produce la muerte de los
animales. La dosis acumulada que es necesaria para in-
ducir la fibrilación ventricular se da en la Tabla 1
a continuación.

20

25

8.12.73

420359

Tabla 1

Efecto de impedimento del empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina inducido por la 4-metil- α -etil-m-tiramina; efecto de impedimento del empobrecimiento en nodrarenalina inducido por la 4- β -dimetil-m-tiramina, y efecto de inducción de arritmia.

Compuesto ensayado	Ratones	Ratas
imipramina	25	no ensayado
amitriptilina	14	no ensayado
clorimidipramina	7,5	10
bromofeniramina	7,2	14
1-p-bromofenil-1-fenil-3-dimetilamino-propeno (-1)	15	20
1,1-difenil-3-dimetilamino-propeno (-1)	20	25
1-p-clorofenil-1-fenil-3-metilamino-propeno	>>25	>>25
H 103/61	3,8	6

Impedimento del empobrecimiento en noradrenalina en los ratones inducido por la 4- α -dimetil-m-tiramina. Porcentaje de inhibición después de la inyección de 10 mg/kg de peso corporeo de la sustancia de ensayo, intraparenquimato.

Cerebro	Corazón	Dosis (mg/kg de peso corporeo, intraparenquimato) que induce fibrilación ventricular a infusión constante.
11	14	9
11	45	10
0	39	11
21	61	40
19	52	20
15	41	20
50	70	34
10	20	75

420359

420359

Tabla 1

Efecto de impedimento del empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina inducido por la 4-metil- α -etil-m-tiramina; efecto de impedimento del empobrecimiento en noradrenalina inducido por la 4- α -dimetil-m-tiramina, y efecto de inducción de arritmia.

Compuesto ensayado	Impedimento del empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina inducido por una dosis eficaz al 50% de 4-metil- α -etil-m-tiramina, mg/kg		Impedimento de noradrenalina inducido por la inyección intraperitoneal
	Ratones	Ratas	Cerebro
imipramina	25	no ensayado	11
amitriptilina	14	no ensayado	11
clorimidramina	7,5	10	0
bromofeniramina	7,2	14	21
1-p-bromofenil-1-fenil-3-dimetilamino-propeno (-1)	15	20	19
1,1-difenil-3-dimetilamino-propeno (-1)	20	25	15
1-p-clorofenil-1-fenil-3-metilamino-propano	\gg 25	\gg 25	50
H 103/61	3,8	6	10



420359

Impedimento del empobrecimiento en noradrenalina en los ratones inducido por la 4, α -dimetil-m-tiramina. Porcentaje de inhibición después de la inyección de 10 mg/kg de peso corpóreo de la sustancia de ensayo, intraparenteral

Dosis (mg/kg de peso corpóreo, intraparenteral) que induce fibrilación ventricular a infusión constante.

<u>Cerebro</u>	<u>Corazón</u>	
11	14	9
11	45	10
0	30	11
21	61	40
19	52	20
15	41	20
50	70	34
10	20	75

420359



Como se deduce evidentemente de los resultados de los ensayos de la Tabla 1, el compuesto de la invención H 103/61 produce un intenso efecto de impedimento sobre el empobrecimiento en 5-hidroxi-triptamina inducido por la 4-metil- α -etil-m-tiramina comparado con las sustancias de referencia, si bien el efecto del compuesto H 103/61 sobre el empobrecimiento en noradrenalina inducido por la 4, α -dimetil-m-tiramina es bajo. La dosis en mg/kg de peso corpóreo por vía intraperitoneal que induce fibrilación ventricular a infusión constante es, del mismo modo, considerablemente mayor para el compuesto H 103/61 comparado con las sustancias de referencia, lo que indica que los compuestos de la invención producen un efecto de inducción de la arritmia cardíaca considerablemente menor que las sustancias de referencia.

La preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención, se ilustra por medio de los ejemplos siguientes.

20 Ejemplo 1. Preparación de 3-(4'-bromofenil)-3-(3"-piridil)-1-(dimetilamino)-propano

Se disolvieron 2,95 g de ácido 3-(4'-bromofenil)-3-(3"-piridil)-acrílico en 700 ml de éter y se enfriaron a -65°C, después de lo cual se añadieron 3,9 g

420359



de LiAlH_4 . Al cabo de 2 horas, se añadieron 1,5 litros de agua, y se secó y evaporó la fase etérea. El residuo, 2,3 g de un líquido de color amarillo pálido, se utilizó directamente en las etapas subsiguientes.

5 Una mezcla de 1,5 g del líquido de color amarillo pálido (3-(4'-bromofenil)-3-(3"-piridil)-propanol-1, 25 ml de piridina y 2 g de cloruro de p-toluenosulfonilo, se mantuvo a $+3^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Después de ello, el clorhidrato de piridina formado se separó por filtración y se añadieron 50 ml de dimetilamina. Se dejó en reposo la mezcla a $+3^\circ\text{C}$ durante 18 horas, después de lo cual se evaporó. Se añadió éter (50 ml) al residuo, se extrajo la fase etérea con 50 ml de HCl 2N, después de lo cual se alcalinizó la misma con NaOH 2N. Se extrajo la fase de agua alcalina con 50 ml de éter, se secó la fase de éter, se evaporó y dió 1,6 g del producto final bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna de SiO_2 y se obtuvieron 0,8 g de producto puro de acuerdo con análisis por espectrofotometría de masas. La sustancia es un aceite incoloro.

15 Los ejemplos que siguen ilustran el modo en que los compuestos de la presente invención se pueden incluir en preparaciones farmacéuticas.

420359



Ejemplo 2. Preparación de cápsulas de gelatina blanda

5 Se mezclaron 500 g de sustancia activa con 500 g de aceite de maíz, después de lo cual la mezcla se introdujo en cápsulas de gelatina blanda, cada una de las cuales contenía 100 mg de la mezcla (es decir, 50 mg de sustancia activa).

Ejemplo 3. Preparación de cápsulas de gelatina blanda

10 Se mezclaron 500 g de sustancia activa con 750 g de aceite de cacahuete, después de lo cual la mezcla se introdujo en cápsulas de gelatina blanda, cada una de las cuales contenía 125 mg de la mezcla (es decir, 50 mg de sustancia activa).

15 Ejemplo 4. Preparación de tabletas

20 Se mezclaron 50 kg de la sustancia activa con 20 kg de ácido silícico de la marca registrada Aerosil. Se mezclaron con ellos 45 kg de almidón de patata y 50 kg de lactosa, y la mezcla se humedeció con una pasta de almidón preparada a partir de 5 kg de almidón de patata y agua destilada, después de lo cual se granuló la mezcla a través de un tamiz. Se secó y se tamizó el granulado; después de lo cual se incorporaron al mismo 2 kg de estearato de magnesio. Por
25 último, se comprimió la mezcla en tabletas, cada una

420359



de las cuales tenía un peso de 172 mg.

Ejemplo 5. Preparación de una emulsión

5 Se disolvieron 100 g de sustancia activa en 2500 g de aceite de cacahuete. A partir de la solución así obtenida, 90 g de goma arábiga, aroma y agentes colorantes (cantidad suficiente) y 2500 g de agua, se preparó una emulsión.

Ejemplo 6. Preparación de un jarabe

10 Se disolvieron 100 g de sustancia activa en 300 g de etanol al 95%, después de lo cual se añadieron a la solución 300 g de glicerina, aroma y agentes colorantes (cantidad suficiente) y 1000 ml de agua. Se obtuvo un jarabe.

Ejemplo 7. Preparación de una solución

15 Se disolvieron 100 g de sustancia activa en 2000 g de monooleato de poli(oxietilensorbitán), después de lo cual se añadieron a la solución agentes aromatizantes y agentes colorantes (cantidad suficiente) y agua hasta 5000 ml. Se obtuvo una solución para
20 gotas.

Ejemplo 8. Preparación de tabletas efervescentes

25 100 g de sustancia activa, 140 g de ácido cítrico finamente dividido, 100 g de hidrógeno-carbonato de sodio finamente dividido, 3,5 g de estearato

420359



de magnesio y agentes aromatizantes (cantidad suficiente) se mezclaron, y la mezcla se comprimió en tabletas, cada una de las cuales contenía 100 mg de sustancia activa.

5 Ejemplo 9. Preparación de una solución para
gotas

Se mezclaron 100 g de sustancia activa con 300 g de etanol, después de lo cual se añadieron con agitación 300 g de glicerina, agua hasta 1000 ml, aroma y agentes aromatizantes (cantidad suficiente) y
10 solución de hidróxido de sodio 0,1 N (hasta que el pH quedó comprendido entre 4,5 y 5,5). Se obtuvo una solución para gotas.

15 Ejemplo 10. Preparación de una tableta de li-
beración prolongada

Se fundieron 200 g de sustancia activa junto con 50 g de ácido esteárico y 50 g de cera de carnauba. La mezcla así obtenida se enfrió y se molió hasta alcanzar un tamaño de partícula de, como máximo, 1 mm
20 de diámetro. La mezcla así obtenida se mezcló con 5 g de estearato de magnesio y se comprimió en tabletas, cada una de las cuales pesaba 305 mg. Cada una de estas tabletas contenía 200 mg de sustancia activa.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suecia, con fecha 16 de Noviembre de

420359



1.972, bajo el Número 14 872/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

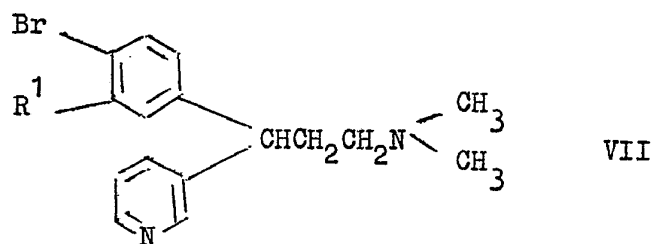
- REIVINDICACIONES -

10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos útiles como agentes antidepresivos de la fórmula

20



25

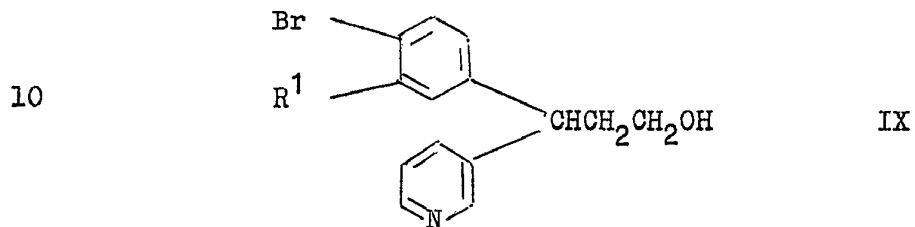
8.12.73

- 25 -

420359



5 y sales por adición de ácido terapéuticamente aceptables del mismo, donde el núcleo de la piridina está unido en posición meta al átomo de carbono adyacente y donde R¹ se selecciona del grupo constituido por H y Br, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula



15 se hace reaccionar con dimetilamina para la formación de un compuesto de la fórmula VII; después de lo cual el compuesto así obtenido, si se desea, se transforma en una sal por adición de ácido terapéuticamente aceptable por reacción del mismo con un ácido adecuado.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a la temperatura ambiente.

25 3ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos útiles como agentes antidepresivos.

8.12.73

420359



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 15 de Diciembre de 1973

P.A.

Ariza

8.12.73/RTA.-

fe