

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO

476921

FECHA DE PRESENTACION

17-Enero-1.979

AI

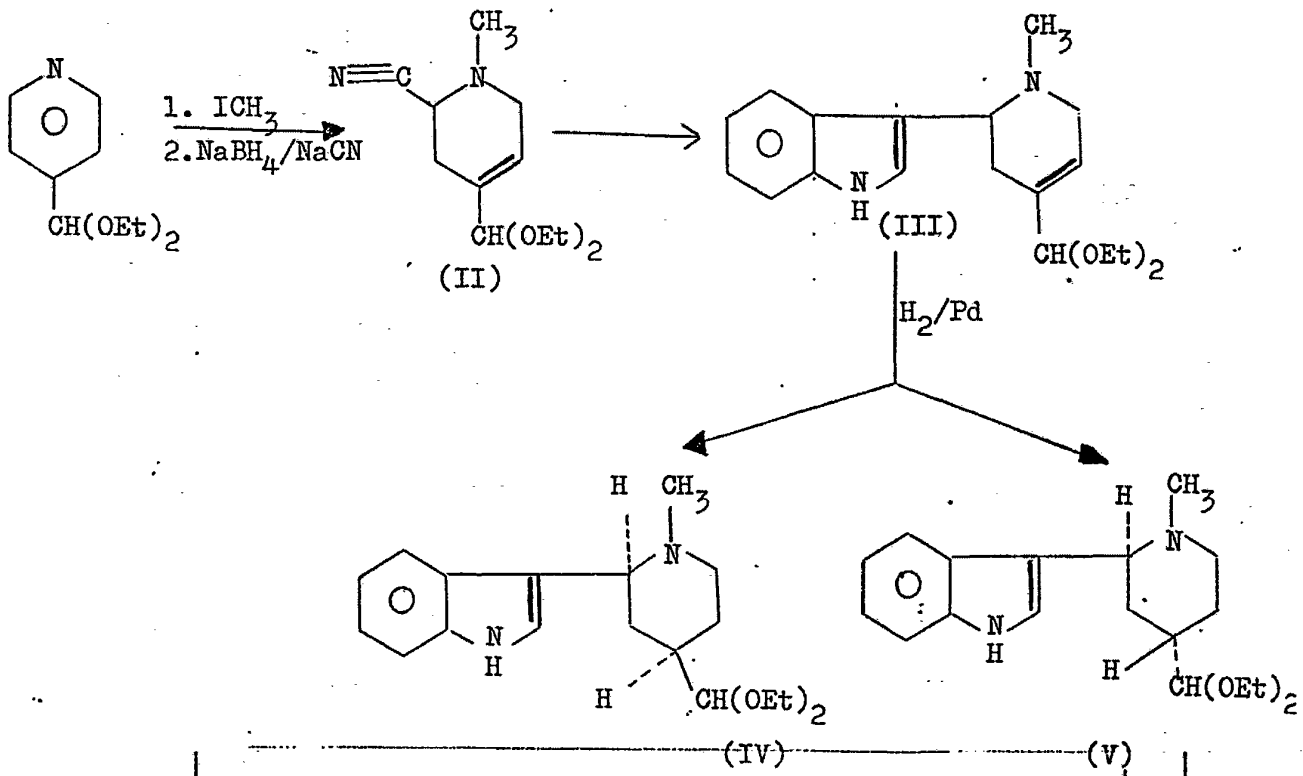
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	07D	
40 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CIS-2-(3-INDOLIL)-1-METIL-4-PIPERIDINACARBONITRILLO"		
41 SOLICITANTE (ES)		
LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenida de Burgos, 91, Madrid-34		
42 INVENTOR (ES)		
D. JUAN BOSCH CARTES, D. MIGUEL FELIZ RODENAS, D. CRISTOBAL MARTINEZ ROLDAN y D. FERNANDO RABADAN PEINADO.		
43 TITULAR (ES)		
44 REPRESENTANTE		
DON ALFONSO DIEZ DE RIVERA		(P.-70.463)

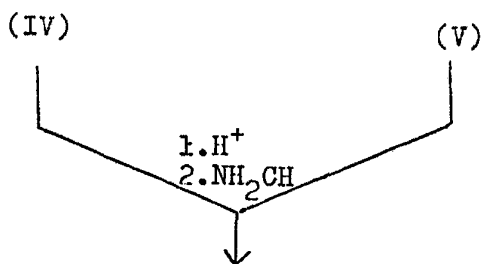
MCS/.

1 El presente invento se refiere a la obtención de
 cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarbonitrilo (I) y a
 la de cinco productos intermedios de su preparación, la 2-
 ciano-4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 5 (II), el 3-(4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-2-pi-
 ridil)indol (III), el cis-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-pi-
 peridil)indol (IV), el trans-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-pi-
 peridil)indol (V) y la oxima del cis-2-(3-indolil)-1-metil-
 -4-piperidinacarbaldéhidó (VI).

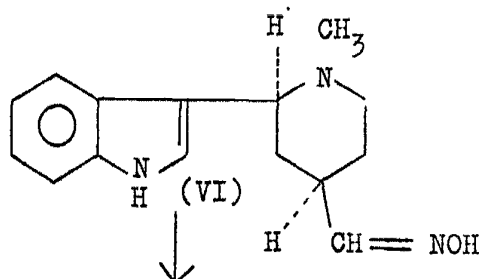
10 Los compuestos mencionados son sustancias nuevas
 de posible interés como analgésicos y se preparan, de acuer-
 do con el método del invento, según la siguiente secuencia
 de reacciones



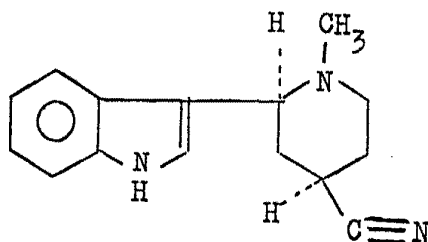
1



5



10



15

En la primera etapa del proceso se trata la 4-dietoximetilpirina con un exceso de yoduro de metilo, y la sal amónica formada se hace reaccionar con borohidruro sódico en presencia de un cianuro alcalino, por ejemplo cianuro sódico, con lo que se obtiene la 2-ciano-4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirina (II) que se caracteriza en forma de sal amónica por reacción con yoduro de metilo. En la segunda etapa del proceso se hace reaccionar la 2-ciano-4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropirina (II) con el yoduro de indolilmagnesio en disolución de éter-cloruro de metileno para dar el 3-(4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)indol (III) que se purifica por cromatografía en columna. La hidrogenación catalítica de III proporciona una mezcla de los diastereoisómeros cis-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)indol (IV) y trans-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)indol (V) que, si se desea, se separan

30

16118

1 por cromatografía en columna y se purifican por cristaliza-
ción. En una siguiente etapa de síntesis la mezcla bruta de
los acetales IV y V se hidroliza en medio ácido, por ejem-
plo ácido clorhídrico, a temperatura ambiente y a continua-
5 ción se trata con el hidrocloreuro de hidroxilamina en diso-
lución hidroalcohólica de acetato sódico en baño maría, ob-
teniéndose la oxima del cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperi-
dinacarbaldéido (VI). En la última etapa del proceso la
oxima VI se calienta en presencia de un agente deshidratan-
10 te, por ejemplo ácido fórmico al 99,9% durante dos horas,
con lo que se obtiene el cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-pipe-
ridinacarbonitrilo (I).

Los siguientes ejemplos se dan sólo a título de
ilustración y en ningún modo han de considerarse como limi-
15 tativos del alcance del invento.

Ejemplo 1. Obtención de la 2-ciano-4-dietoximetil-1-metil-
-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II).

En un matraz provisto de agitación se disponen
84,4 g de cianuro sódico disueltos en 230 ml de agua y 330
20 ml de éter. A la mezcla resultante se le añaden lentamente
120 ml de ácido clorhídrico 6N, manteniendo en todo momento
la temperatura por debajo de 5°C. Finalizada la adición se
añaden 160 g del yoduro de 4-dietoximetil-1-metilpiridinio,
preparados añadiendo lentamente a la temperatura de 0°C una
25 disolución de 86 g de yoduro de metilo en 183 ml de benceno
anhidro sobre otra de 100 g de 4-dietoximetilpiridina en
150 ml de acetona anhidra y manteniendo esta temperatura du-
rante 24 horas. La mezcla resultante se agita durante cinco
minutos y se adicionan 22 g de borohidruro sódico. Se deja
30 alcanzar la temperatura de 25°C y se agita a esta temperatu-

1 ra durante cinco horas. Se decanta la disolución etérea
y la acuosa se extrae con éter. Los extractos etéreos reuni-
dos se lavan con una disolución acuosa de bicarbonato sódi-
co, se desecan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el
5 disolvente, proporcionando 108 g de un aceite que se cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo gradualmente con benceno/cloroformo 8/2 y cloroformo/etanol 99/1. Se obtienen 75 g de 2-ciano-4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II) que se caracteriza en forma de sal amónica obtenida por reacción con yoduro de metilo. Una muestra de la sal amónica recristalizada de acetona-éter presenta un punto de fusión de 108-110°C. Análisis calculado para $C_{13}H_{23}N_2O_2I$: C=42,56; H=6,32; N=7,64; I= 34,66. Encontrado: C=42,32; H=6,39; N=7,60; I=34,56.

15 Ejemplo 2. Obtención de 3-(4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)indol (III).

En un matraz provisto de agitación se dispone una disolución de yoduro de 3-indolilmagnesio en éter anhidro obtenida como sigue: una disolución de 40 g de indol en 300 ml de éter anhidro y 200 ml de cloruro de metileno recientemente destilado se adiciona lentamente a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno sobre una disolución etérea de yoduro de metilmagnesio. A continuación se añaden 100 ml de cloruro de metileno y se calienta a reflujo durante tres horas. La disolución resultante se enfría a -10°C y se adicionan lentamente 69 g de 2-ciano-4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II) disueltos en 500 ml de cloruro de metileno recientemente destilado. Finalizada la adición se prosigue la agitación durante cuatro horas manteniendo la temperatura entre -10°C y -15°C. La mezcla resultante se vierte

1 sobre una disolución saturada de cloruro amónico en hielo-
-agua, se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y
se extrae con éter. El extracto etéreo desecado con sulfa-
to magnésico anhidro y evaporado proporciona 96 g de un
5 aceite que se cromatografía en columna sobre gel de síli-
ce eluyendo gradualmente con cloroformo y cloroformo/etanol
95/5. El producto resultante se cristaliza de éter obtenién-
dose 70 g de 3-(4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-
-2-piridil)indol (III). Rendimiento 72%. Una muestra recris-
talizada de éter presenta un punto de fusión de 119-120°C.
10 Análisis calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_2$: C=72,6; H=8,27; N=8,91.
Encontrado: C=72,38; H=8,24; N=9,08.

Ejemplo 3. Obtención de cis-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-
-piperidil)indol (IV) y de trans-3-(4-dietoximetil-1-metil-
15 -2-piperidil)indol (V).

En un matraz de hidrogenación se disponen 20 g de
3-(4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)in-
dol (III) disueltos en 200 ml de etanol absoluto y 1 g de
catalizador Adams (PtO_2 al 80%). Se agita hasta la absor-
ción del volumen teórico de hidrógeno (1,57 l), se filtra
20 y se evapora el disolvente, obteniéndose 19,6 g de un acei-
te (rendimiento 97%) mezcla en proporción aproximada 1:1
de los dos diastereoisómeros IV y V. Esta mezcla se cromatografía en columna de gel de sílice, recogiendo las frac-
ciones que eluyen con cloroformo/etanol 98/2 y 95/5. La pos-
25 terior cristalización de hexano/éter del residuo resultante
proporciona el cis-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)in-
dol (IV). Una muestra recristalizada de hexano presenta un
punto de fusión de 117-119°C. Análisis calculado para
30 $C_{19}H_{26}N_2O_2$: C=72,17; H=8,92; N=8,86. Encontrado: C=72,22;

1 -H=8,84; N=8,81. Las fracciones que eluyen con cloroformo/etanol 9/1 proporcionan el trans-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)indol (V), que se purifica por cristalización de éter-hexano. Una muestra recristalizada de éter presenta un punto de fusión de 96°C. Análisis calculado para $C_{19}H_{28}N_2O_2$: C=72,17; H=8,92; N=8,86. Encontrado C=72,27; H=8,80; N=9,18.

5 Ejemplo 4. Obtención de la oxima del cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacetaldehído (VI).

10 En un matraz provisto de agitación se disponen 19 g de una mezcla de los acetales IV y V disueltos en 200 ml de acetona y 200 ml de ácido clorhídrico al 20%. Se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La disolución resultante se vierte sobre agua-hielo, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con éter. El extracto etéreo se deseca con sulfato magnésico anhidro. Al evaporar el disolvente se obtienen 12,4 g de un aceite que se disuelve en 200 ml de etanol. A la disolución así formada se le añaden 12 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 22 g de acetato sódico disueltos en 100 ml de etanol y 100 ml de agua y se calienta al baño maría durante tres horas. Se alcaliniza a pH 8-9 con una disolución de carbonato sódico al 10%. La disolución se evapora a sequedad y el residuo sólido resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice recogiendo las fracciones eluidas con cloroformo/etanol 8/2. Se obtienen así 10 g de un aceite que por cristalización de etanol rinde la oxima VI. Rendimiento 64%. Una muestra recristalizada de etanol presenta un punto de fusión de 216-218°C. Análisis calculado para $C_{15}H_{19}N_3O$: C=70,0; H=7,45; N=16,32. Encontrado: C=70,22; H=7,36; N=16,46.

25 Ejemplo 5. Obtención de cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-pipe-

1 ridinacarbonitrilo (I).

En un matraz provisto de agitación se disponen 7 g de la oxima del cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarbaldéhidó (VI) disueltos en 49 ml de ácido fórmico del 99,9% y se calienta al baño maría durante dos horas. Se deja enfriar, se vierte sobre agua y hielo, se basifica con carbonato potásico y se extrae primero con éter y luego con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se desecan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan proporcionando 4,2 g de un aceite que se cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogen las fracciones que eluyen con cloroformo/etanol 99/1 y 94/6. Tras una posterior cristalización de éter/hexano se obtiene el cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarbonitrilo (I). Una muestra recristalizada de éter presenta un punto de fusión de 154-155°C. Rendimiento 46%. Análisis calculado para $C_{15}H_{17}N_3$: C=75,28; H=7,16; N=17,55. Encontrado: C=75,13; H=7,14; N=17,19.

Propiedades farmacológicas de los productos del invento.

- 20 I - Cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarbonitrilo.
 III - 3-(4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)indol.
 IV - Cis-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)indol.
 V - Trans-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)indol.
 25 VI -- Oxima del cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarbaldéhidó.

Producto I

- A - Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la toxicidad aguda del I compa-

1 rativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón
albino (FFB:CD-1), de 22 ± 3 g de peso.

Sexo de los animales: Ambos sexos

5 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

El Producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 2,5% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

10 Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

15 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	$100,8 \pm 4,4$
I	♂ + ♀	$290,0 \pm 24,4$

20

B - Estudio comparativo de la actividad analgésica frente a estímulo térmico en ratón albino por vía intraperitoneal

25

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 19 ± 1 g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

30

Los animales se han mantenido en condiciones am-

16118

1 bientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18
horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con
agua de bebida "ad libitum".

5 Se ha empleado la técnica de la placa caliente
(57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurri-
do entre el momento en que se coloca el ratón en la placa y
el momento en que el animal lame sus patas o salta, según
una adaptación de la técnica de Janssen y Jageneau (J. Pharm.
Pharmac. 9, 381, 1957).

10 Se ha utilizado un método doble ciego consisten-
te en:

1. El experimentador desconocía los productos de
ensayo, que se han numerado previamente de un
modo aleatorio y
- 15 2. Los productos se han administrado de acuerdo
con una secuencia obtenida también aleatoria-
mente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

20 Treinta y quince minutos antes de la administra-
ción de los productos, los ratones se han colocado en la
placa caliente y se ha determinado el tiempo medio de reac-
ción normal que, en nuestras condiciones experimentales, ha
sido de $6,4 \pm 0,3$ segundos. Se han rechazado los animales
con tiempos de reacción muy variables o superiores al va-
25 lor promedio.

El producto I se ha administrado por vía i.p. a
la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una suspen-
sión al 0,275 % en suero fisiológico.

30 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la
misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de una

1 solución al 0,275 % en suero fisiológico.

Los animales del lote control han recibido por la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro sódico, al 0,9%.

5 A los 30 minutos de la administración del producto se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado, para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.

10 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento tiempo reacción (segund)	n	Diferencias con:	
				Control	Dextroprop. ClH
Control	-	0,9 ± 0,6	80		
Dextropropoxifeno ClH	55	5,5 ± 1,0	43	P < 0,001	
I	55	0,4 ± 1,0	20	P > 0,05	P < 0,001

20 (1) Media ± límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto I no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

25 G - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

30 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 18 ± 2 g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

1 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

5 El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba de las contorsiones (writhing test) contando el número de contorsiones que se producen tras la administración, vía i.p., de ácido acético, según una adaptación de la técnica de Siegmund y otros (proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 10 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

- 15 1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

20 El producto I se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalente a 10 ml/kg de una suspensión al 0,25% en agua destilada.

25 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de solución salina al 0,45%.

30 A los 30 minutos de la administración de los productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, procediendo

1 a contar el número de contorsiones que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

5

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº Contors. $\bar{x} \pm \text{Es.t (1)}$	n	Diferencias con:	
				CONTROL	Dextroprop. CLH
Control	-	57,4 \pm 5,9	60		
Dextropropoxifeno CLH	25	20,8 \pm 4,9	55	P < 0,001	
I	25	44,2 \pm 17,1	10	P > 0,05	P < 0,001

10

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

15

El producto I no presenta actividad analgésica frente a estímulo químico.

Producto III

A - 1º Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

20

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto III comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 22 \pm 2 g de peso.

Sexo de los animales: Machos.

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

25

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 2,5% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

30

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

16118

1 La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxif. ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
III	♂	300,0 ± 49,4

10 2º Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto III comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 20 ± 2 g de peso.

15 Sexo de los animales: Hembras

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 1,25 en agua destilada.

20 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

25 La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
III	♀	190,0 ± 22,3

1 B - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE
A ESTIMULO TERMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERI-
TONEAL

5 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1) hembras de 20 ± 1 g de peso, del grupo III usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

10 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

15 Se ha empleado la técnica de la placa caliente (57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurrido entre el momento en que se coloca el ratón en la placa y el momento en que el animal lame sus patas o salta, según una adaptación de la técnica de Janssen y Jageneau (J. Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

20 Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

25 Treinta y quince minutos antes de la administración de los productos, los ratones se han colocado en la placa caliente y se ha determinado el tiempo medio de reacción normal que, en nuestras condiciones experimentales, ha

30

1 -sido de $6,4 \pm 0,3$ segundos. Se han rechazado los animales con tiempos de reacción muy variables o superiores al valor promedio.

5 El producto III se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una suspensión al 0,275% en suero fisiológico.

Los animales del lote control han recibido por la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro sódico al 0,9%.

10 A los 30 minutos de la administración del producto se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado, para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.

15 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento Tiempo reacción/segund/ $\bar{x} \pm Es.t (1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropropoxifeno ClH
Control	-	$-2,7 \pm 2,6$	10		
Dextropropoxifeno ClH	55	$5,5 \pm 2,7$	10	$P < 0,001$	
III	55	$2,2 \pm 4,3$	10	$P < 0,05$	$P > 0,05$

25 (1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto III presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico comparable a la de Dextropropoxifeno ClH a la misma dosis en peso.

C - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALBIÑO POR VIA INTRAPERITONEAL

1 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 20 ± 2 g de peso, del producto III usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

5 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

10 El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba de las contorsiones (writhing test) contando el número de contorsiones que se producen tras la administración, vía i.p., de ácido acético, según una adaptación de la técnica de Siegmund y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 15 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

 Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

- 20 1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

25 El producto III se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

30 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

1 Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de suero salino al 0,45%.

5 A los 30 minutos de la administración de los productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, procediendo a contar el número de contorsiones que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº Contors. $\bar{x} \pm \text{Es.t (1)}$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropropoxifeno ClH
Control	-	79,4 \pm 4,9	56		
Dextropropoxifeno ClH	25	30,0 \pm 2,2	40	P < 0,001	
III	25	57,4 \pm 14,4	10	P < 0,01	P < 0,001

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

20 El producto III presenta actividad analgésica frente a estímulo químico, pero ésta es menor que la obtenida con Dextropropoxifeno ClH a la misma dosis en peso.

Producto IV

25 A - 1º Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto IV comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 22 \pm 3 g de peso.

Sexo de los animales: Machos.

Los animales se han mantenido en condiciones am-

1 biantales (temperatura y humedad) reguladas:

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 0,5 y 1% en agua destilada.

5 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

10 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
IV	♂	78,0 ± 5,6

15

2º ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto IV comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 21 ± 2 g de peso.

20

Sexo de los animales: Hembras.

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

25

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 1,25% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

30

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confian-

1 za se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
5 Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
IV	♀	160,0 ± 22,4

10 B - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE
A ESTIMULO TERMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERI-
TONEAL

15 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1) hembras de 20 ± 1 g de peso, del producto IV usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

20 Se ha empleado la técnica de la placa caliente (57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurrido entre el momento en que se coloca el ratón en la placa y el momento en que el animal lame sus patas o salta, según una adaptación de la técnica de Janssen y Jageneau (J. Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

25 Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y

1 2. Los productos se han administrado de acuerdo
con una secuencia obtenida también aleatoria-
mente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

5 Treinta y quince minutos antes de la administra-
ción de los productos, los ratones se han colocado en la
placa caliente y se ha determinado el tiempo medio de reac-
ción normal que, en nuestras condiciones experimentales, ha
sido de $6,4 \pm 0,3$ segundos. Se han rechazado los animales
con tiempos de reacción muy variable o superiores al valor
10 promedio.

El producto IV se ha administrado por vía i.p.
a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una sus-
pensión al 0,275% en suero fisiológico.

15 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la
misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de una
solución al 0,275% en suero fisiológico.

Los animales del lote control han recibido por
la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro
sódico al 0,9%.

20 A los 30 minutos de la administración del produc-
to se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente
y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado,
para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su
propio tiempo de reacción normal.

25 Los resultados obtenidos se resumen a continua-
ción:

30

16118

1

5

10

15

20

25

30

16118

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento Tiempo reacción/segundos/ $\bar{x} \pm$ Es. t (1)	n	Diferencia con:	
				Control	Dextro- pro. CLH
Control	-	0,8 \pm 0,6	80		
Dextropropoxifeno CLH	55	5,5 \pm 0,9	43	p < 0,001	
IV	55	0,3 \pm 1,4	10	p > 0,05	P < 0,001

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto IV presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

C - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALPINO POR VIA INTRAPERITONEAL

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FEB:CD-1), hembras de 20 \pm 2 g de peso, del producto IV usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua bebida "ad libitum".

El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba de las contorsiones (writhing test) contando el número de contorsiones que se producen tras la administración, vía i.p. de ácido acético, según una adaptación de la técnica de Siegmund y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

1

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

5

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

10

El producto IV se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una suspensión al 0,25% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

15

Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de solución salina al 0,45%.

20

A los 30 minutos de la administración de los productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, procediendo a contar el número de contorsiones que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

25

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº contors. $\bar{x} \pm \text{Es.t}(1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropro. ClH
Control	-	57,3 \pm 5,9	60		
Dextropropoxifeno ClH	25	20,8 \pm 4,9	55	P < 0,001	
IV	25	58,4 \pm 11,8	10	P > 0,05	P < 0,001

30

16118

1 (1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto IV no presenta actividad analgésica frente a estímulo químico.

5 Producto V

A - 1º ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

10 Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto V comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 25 ± 2 g de peso.

Sexo de los animales: Machos.

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

15 El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 2% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

20 La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

25

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 \pm 4,4
V	♂	205,0 \pm 32,0

30 2º - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON

ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

1 Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto IV comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 21 ± 3 g de peso.

Sexo de los animales: Hembras.

5 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 1% en agua destilada.

10 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

15 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	$100,8 \pm 4,4$
V	♀	$145,0 \pm 17,6$

20 B - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

25 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1) hembras de 19 ± 2 g de peso, del producto V usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

30 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las

1 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y
con agua de bebida "ad libitum".

5 Se ha empleado la técnica de la placa caliente
(57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurri-
do entre el momento en que se coloca el ratón en la placa
y el momento en que el animal lame sus patas o salta, se-
gún una adaptación de la técnica de Janssen y Jageneau (J.
Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

- 10 1. El experimentador desconocía los productos de
ensayo, que se han numerado previamente de un
modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo
con una secuencia obtenida también aleatoria-
mente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

15 Treinta y quince minutos antes de la administra-
ción de los productos, los ratones se han colocado en la
placa caliente y se ha determinado el tiempo medio de reac-
ción normal que, en nuestras condiciones experimentales,
ha sido de $6,4 \pm 0,3$ segundos. Se han rechazado los anima-
20 les con tiempos de reacción muy variables o superiores al
valor promedio.

El producto V se ha administrado por vía i.p. a
la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una sus-
pensión al 0,275% en suero fisiológico.

25 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la
misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de una
solución al 0,275% en suero fisiológico.

Los animales del lote control han recibido por
la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro
4 30 sódico al 0,9%.

1 A los 30 minutos de la administración del producto se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado, para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.

5 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento Tiempo reacción (segund.) $\bar{x} \pm \text{Es.t (1)}$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextrop. CLH
Control	-	$2,7 \pm 1,8$	10		
Dextropropoxifeno CLH	55	$14,5 \pm 2,3$	10	$p < 0,001$	
V	55	$1,1 \pm 2,7$	10	$p > 0,05$	$P < 0,001$

15 (1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard y de Student.

El producto V no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

20 C - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

25 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1) hembras de 18 ± 2 g de peso, del producto V usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

30 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

1 El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba
de las contorsiones (writhing test) contando el número de
contorsiones que se producen tras la administración, vía
i.p., de ácido acético, según una adaptación de la técnica
5 de Siegmund y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729,
1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412,
1959).

Se ha utilizado un método doble ciego consisten-
te en:

- 10 1. El experimentador desconocía los productos de
ensayo, que se han numerado previamente de un
modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo
con una secuencia obtenida también aleatoria-
mente y que se ha cambiado cada día de ensayo.
- 15

El producto V se ha administrado por vía i.p. a
la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una sus-
pensión al 0,25% en agua destilada.

20 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la
misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una
solución al 0,25% en agua destilada.

Los animales del lote control han recibido, por
la misma vía, 10 ml/kg de peso de solución salina al 0,45%.

25 A los 30 minutos de la administración de los pro-
ductos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una so-
lución de ácido acético al 1% en agua destilada, procedien-
do a contar el número de contorsiones que se producen en-
tre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

Los resultados obtenidos se resumen a continua-
ción:

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº contors. $\bar{x} \pm Es.t(1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropropoxifeno ClH
Control	-	57,4 \pm 5,9	60		
Dextropropoxifeno ClH	25	20,9 \pm 4,9	55	P < 0,001	
V	25	35,1 \pm 13,3	10	P < 0,01	P < 0,05

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error estándar por t de Student.

El producto V presenta actividad analgésica frente a estímulo químico, pero ésta es inferior que la obtenida con Dextropropoxifeno ClH a la misma dosis en peso.

Producto VI

A - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto VI comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 22 \pm 2 g de peso.

Sexo de los animales: Ambos sexos.

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 2,5% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

1

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
VI	♂ + ♀	415,0 ± 25,7

5

B - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO TERMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

10

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1) hembras de 19 ± 1 g de peso, del producto VI usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

15

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

20

Se ha empleado la técnica de la placa caliente (57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurrido entre el momento en que se coloca el ratón en la placa y el momento en que el animal lame sus patas o salta, según una adaptación de la técnica de Janssen y Jageneau (J. Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

25

Se ha utilizado el método doble ciego consistente en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoria-

30

1

mente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

5

Treinta y quince minutos antes de la administración de los productos, los ratones se han colocado en la placa caliente y se ha determinado el tiempo medio de reacción normal que, en nuestras condiciones experimentales, ha sido de $6,4 \pm 0,3$ segundos. Se han rechazado los animales con tiempos de reacción muy variables o superiores al valor promedio.

10

El producto VI se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una suspensión al 0,275% en suero fisiológico.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de una solución al 0,275% en suero fisiológico.

15

Los animales del lote control han recibido por la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro sódico al 0,9%.

20

A los 30 minutos de la administración del producto se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado, para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

25

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento Tiempo reacción (segund) $\bar{x} \pm Es.t (1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextroprop. CLH
Control	-	$0,9 \pm 0,6$	80		
Dextropropoxifeno CLH	55	$5,5 \pm 1,0$	43	$P < 0,001$	
VI	55	$1,1 \pm 1,1$	10	$P > 0,05$	$P < 0,001$

30

16118

1 (1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t Student.

El producto VI no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

5 C - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

10 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 19 ± 2 g de peso, del producto VI usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

15 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

20 El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba de las contorsiones (writhing test) contando el número de contorsiones que se producen tras la administración, vía i.p., de ácido acético, según una adaptación de la técnica de Siegmund y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

25 Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoria-

1

...mente y que se ha cambiado cada día de ensayo.
El producto VI se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una suspensión al 0,25% en agua destilada.

5

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,25 en agua destilada.

10

Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de solución salina al 0,45%.

A los 30 minutos de la administración de los productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, procediendo a contar el número de contorsiones que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

15

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

20

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº Contors. $\bar{x} \pm Es. t (1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextrop. ClH.
Control	-	57,4 \pm 5,9	60		
Dextropropoxifeno ClH	25	20,8 \pm 4,9	55	P < 0,001	
VI	25	48,7 \pm 15,0	10	P > 0,05	P < 0,001

25

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto VI no presenta actividad analgésica frente a estímulo químico.

30

16118

1

REIVINDICACIONES

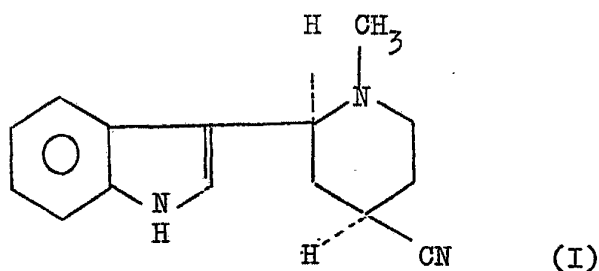
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento para la obtención de cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarbonitrilo de fórmula I

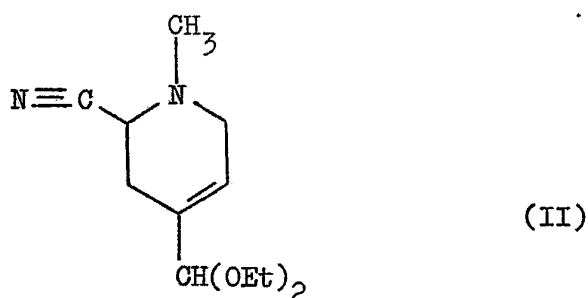
15



20

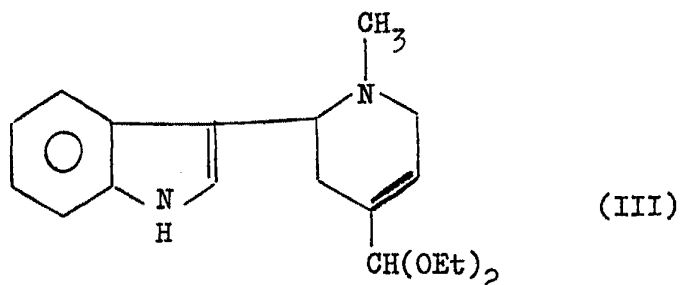
caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar la 4-dietoximetilpiridina con yoduro de metilo y a continuación con borohidruro sódico en presencia de un cianuro alcalino, por ejemplo cianuro sódico, con lo que se obtiene la 2-ciano-4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II)

25

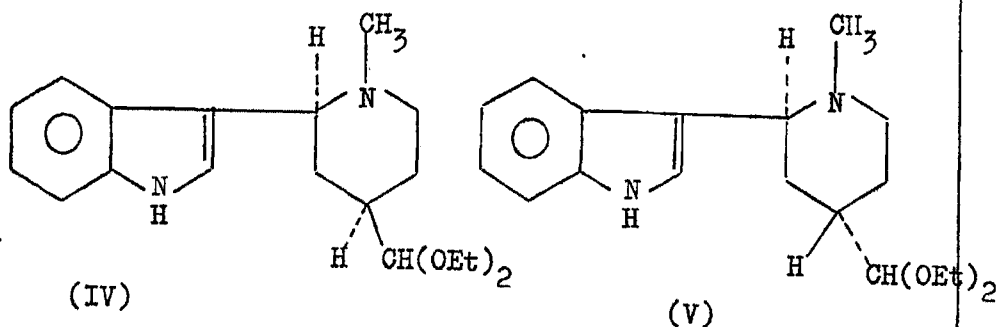


30

que se caracteriza en forma de sal amónica con yoduro de metilo, y que en una segunda etapa de síntesis se trata en disolución de éter-cloruro de metileno con el yoduro de indolilmagnesio para dar el 3-(4-dietoximetil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)indol (III),



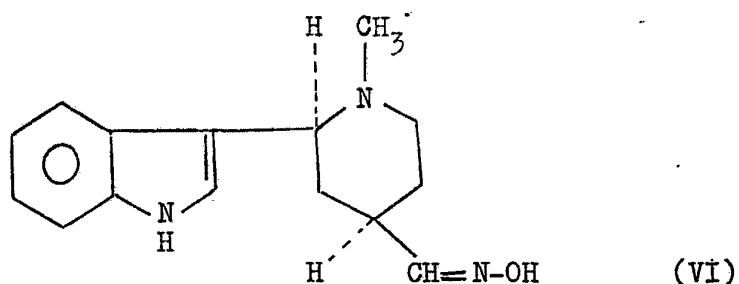
que por hidrogenación catalítica proporciona una mezcla de *cis*-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)indol (IV) y *trans*-3-(4-dietoximetil-1-metil-2-piperidil)indol (V) que se separan por cromatografía en columna,



la mezcla de acetales IV y V antes obtenida, en una nueva etapa de síntesis se hidroliza en medio ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico y a continuación se trata con el hidrocloreuro de hidroxilamina en disolución hidroalcohólica de acetato sódico, obteniéndose la oxima del *cis*-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacetaldehído (VI),

1

5



10

que en una última etapa de síntesis se calienta en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo ácido fórmico al 99,9%, con lo que se obtiene el cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarbonitrilo (I).

2ª.- Un procedimiento para la obtención de cis-2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidincarbonitrilo.

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

15

Esta Memoria consta de TREINTA Y CINCO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17.ENE.1979

P.A.

20

Alfonso Díez de Rivera
Por Poder

25

30

16118

VAL