



ESPAÑA

20 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta

ES

11

21

22

NUMERO	471168
FECHA DE PRESENTACION	27 JUN. 1978

AI

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-p-CLOROFENIL-1,5,5-TRIMETIL-4-IMIDAZOLPIRIDINA"		
65 SOLICITANTE (ES) LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34		
66 INVENTOR (ES) D. Ricardo Granados Jarque, D. Juan Bosch Cartes, D. Mario Rubiralta Alcañiz, D. Cristobal Martinez Roldan y D. Fernando Rabadan Feinado.		
67 TITULAR (ES)		
68 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.776)		

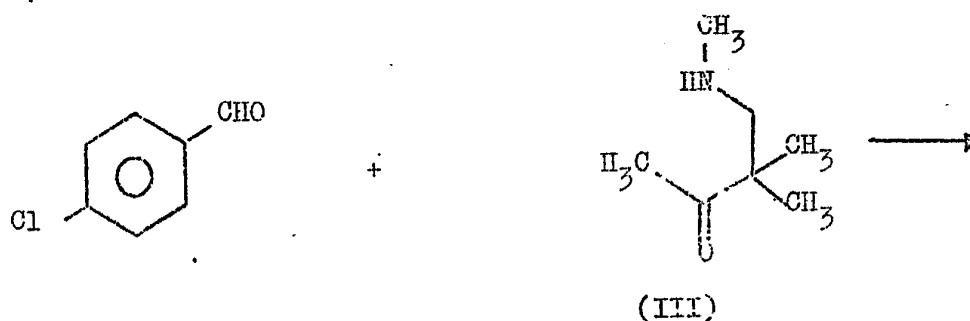
HCS/.

POOR
QUALITY

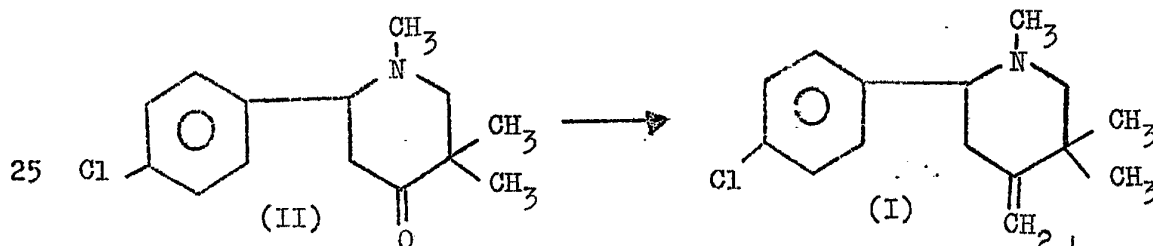
1 El presente invento se refiere a la obtención de
 2-p-cloro-fenil-1,5,5-trimetil-4-metilenpiperidina de fórmula
 la I, a la da un intermedio de su preparación, la 2-p-cloro
 5 fenil-1,5,5-trimetil-4-piperidona de fórmula II y a las sa-
 les de los mismos con ácidos farmacológicamente aceptables,
 por ejemplo el hidrocioruro.

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
 10 de reacciones, a partir del hidrocioruro de la 3,3-dimetil-
 -4-metilamino-2-butanona,

15



20



25

En la primera etapa del proceso se hace reaccio-
 nar durante 24 horas a la temperatura de reflujo el hidro-
 cloruro de la 3,3-dimetil-4-metilamino-2-butanona con el
 p-clorobenzaldehído en presencia de ácido p-toluensulfónico

1 en disolución de benceno-tolueno anhidros, eliminándose el
agua formada por destilación azeotrópica mediante un separa
dor Dean-Stark. La disolución resultante se evapora a seque
5 dad y el residuo formado se trata a ebullición con una diso
lución alcohólica de hidróxido potásico. Tras filtrar las
sales inorgánicas y evaporar la disolución etanólica se ob-
tiene la 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-piperidona de fórmu
la II, que en una segunda etapa de síntesis se añade en di-
solución de tetrahidrofurano a una disolución etérea de tri-
10 fenilmetilfosforano recientemente preparado por la acción
del n-butillitio sobre el bromuro de trifenilmetilfosfonio y
se deja reaccionar durante 24 horas a la temperatura de re-
flujo, con lo que se obtiene la 2-p-clorofenil-1,5,5-trime-
til-4-metilenpiperidina de fórmula I que se purifica en for-
15 ma de hidrocioruro.

Los siguientes ejemplos se dan sólo a título de ilus-
tración y en ningún modo han de considerarse como limitati-
vos del alcance del invento.

Ejemplo 1.- Obtención de la 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-
20 -piperidona (II)

A una disolución de 7 g (0,049 moles) de p-cloro-ben-
zaldehído en 300 ml de una mezcla de benceno y tolueno anhi-
dros (en proporción 4:1) se le añaden 9,3 g (0,049 moles) de
ácido p-toluensulfónico. A continuación se adicionan 9 g
25 (0,05 moles) del hidrocioruro de la 3,3-dimetil-4-metilami-
no-2-butanona disueltos en 100 ml de benceno anhidro y 50 ml
de tolueno anhidro, y la mezcla resultante se calienta a re-
flujo durante 24 horas, eliminándose el agua formada por des-
tilación azeotrópica mediante un separador Dean-Stark. Al
30 evaporar el disolvente se obtiene un residuo que se disuel-
ve con potasa alcohólica y se calienta a reflujo durante
1 hora. Se separan por _____

1 filtración las sales inorgánicas y se evapora el disolven-
te. El aceite resultante se disuelve con ácido clorhídrico
al 10% y se extrae con benceno. La disolución acuosa se al-
caniliza con carbonato potásico y se extrae varias veces
5 con éter. Los extractos etéreos se desecan con sulfato mag-
nésico anhidro y se evaporan a sequedad obteniéndose 8,5 g
(rendimiento 68%) de 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-piperi-
dona (II). Se precipita el hidrocloreuro que recristalizado
de acetona tiene un punto de fusión de 215-7°C. Análisis
10 calculado para $C_{14}H_{13}Cl_2NO$: C = 58,33; H = 6,59; N = 4,86;
Cl = 24,55. Encontrado: C = 58,50; H = 6,59; N = 4,83;
Cl = 24,53.

Ejemplo 2.- Obtención de la 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-
-4-metilenpiperidina (I)

15 En un matraz con 50 ml de éter anhidro se añaden
bajo atmósfera de nitrógeno 10 ml de n-butillitio 2 M (0,02
moles) y a continuación se adicionan lentamente con agita-
ción 5,4 g (0,018 moles) de bromuro de trifenilmetilfosfo-
nio. La mezcla de reacción se agita tres horas a temperatu-
ra ambiente y a continuación se añaden 4,5 g (0,018 moles)
20 de 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-piperidona (II) disuel-
tos en 100 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado.
La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas, formándo-
se un precipitado blanco que se separa por filtración a va-
cío y se lava con éter. Los filtrados etéreos reunidos se
25 extraen varias veces con agua hasta reacción neutra y poste-
riormente se secan con sulfato magnésico anhidro. Se evapo-
ra la disolución etérea obteniéndose un aceite que se puri-
fica por cromatografía sobre gel de sílice. Al eluir con he-
xano-benceno (3:7) se separan 4 g (rendimiento 89% de 2-p-

1 -clorofenil-1,5,5-trimetil-4-metilenpiperidina (I). Se pre-
cipita el hidrocloreuro que recristalizado de acetona tiene
un punto de fusión de 252-4°C. Análisis calculado para
 $C_{15}H_{21}NCl_2$; C = 62,93; H = 7,34; N = 4,89; Cl = 24,82. En-
5 contrado: C = 62,72; H = 7,51; N = 4,81; Cl = 24,79.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

Productos

- I.- 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-metilenpiperidina
10 II.- 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-piperidona.

1º - Producto I

A - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON ALBI
NO POR VIA INTRAPERITONEAL

15 Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto I
comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ra-
tón albino (FTB:CD-1), de 21 ± 2 g de peso.

Sexo de los animales: ambos sexos.

Los animales se han mantenido en condiciones am-
bientales (temperatura y humedad) reguladas.

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

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

25 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 confian-
za se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continua-
ción:

1

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
I	♂ + ♀	180,0 ± 16,5

5

10

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

15

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

20

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".

25

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).

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

1 -y

2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente 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 I se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 mg/kg de una solución al 0,275% en suero fisiológico.

15

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,275% en suero fisiológico.

20

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%.

25

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.

1

TRATAMIENTO	DOSIS MG/kg	INCREMENTO TIEM PO REACCION (segundos) $\bar{x} \pm Es. \quad t \quad (1)$	n	DIFERENCIAS CON	
				CONTROL	Dextro- propoxi- feno ClH
Control	--	0,9 \pm 0,6	80		
Dextropropoxifeno ClH	55	5,5 \pm 1,0	43	P<0,001	
I	55	4,0 \pm 2,8	20	P<0,001	P>0,05

5

10

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

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

15

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

20

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 22 \pm 2 g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

25

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".

30

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

1 de Siegmund y otros (proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729,
1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412,
1959).

5 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 aleato-
rio y

10 2. Los productos se han administrado de acuerdo
con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se
ha cambiado cada día de ensayo.

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

15 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%.

20 A los 30 minutos de la administración de los pro-
ductos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solu-
ción 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.

25 Los resultados obtenidos se resumen a continua-
ción:

1

TRATAMIENTO	DOSIS mg/kg	Nº CONTORS. $\bar{x} \pm Es. t (1)$	n	DIFERENCIAS CON:	
				CONTROL	DEXTROPRO- POXIFENO CLH
CONTROL	--	57,3 \pm 5,9	60		
DEXTROPROPO XIFENO CLH	25	20,8 \pm 4,9	55	P < 0,001	
I	25	53,1 \pm 13,9	10	P > 0,05	P < 0,001

5

10

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

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

15

2º - Producto II

A - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON ALBI NO POR VÍA INTRAPERITONEAL

20

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

Sexo de los animales: ambos sexos.

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 solución al 2 y 3% 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 confian

30

20048

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

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

5

Productos	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
II	♂ + ♀	235,0 ± 31,8

10

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

15

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

20

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".

25

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).

30

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

20048

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

5 2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

10 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.

15 El producto II se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una solución 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.

20 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%.

25 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:

TRATAMIENTO	DOSIS mg/kg	INCREMENTO TIEM PO REACCION (segundos) $\bar{x} \pm Es. \quad t \quad (1)$	n	DIFERENCIAS CON:	
				CONTROL	DEXTRO- PROPOXI FENO CLH
Control	--	0,8 \pm 0,6	80		
Dextropropoxifeno CLH	55	5,5 \pm 0,9	43	P < 0,001	
II	55	0,2 \pm 3,0	10	P > 0,05	P < 0,001

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

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

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

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

25 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".

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,

1 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

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 II 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.

15 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%.

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.

25 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

TRATAMIENTO	DOSIS mg/kg	Nº CONTORS. $\bar{x} \pm Es. 4 (1)$	n	DIFERENCIAS CON:	
				CONTROL	DEXTROPROPO XIFENO CLH
Control	--	71,1 \pm 4,3	78		
Dextropropo xifeno CLH	25	30,0 \pm 2,2	40	p < 0,001	
II	25	72,2 \pm 6,2	10	p > 0,05	P < 0,001

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

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

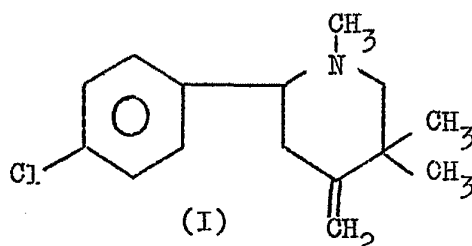
15

20048

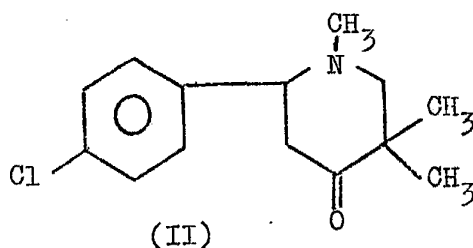
REIVINDICACIONES

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 obtención de la 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-metilenpiperidina de fórmula (I) y sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo el hidroccloruro



caracterizado porque se hace reaccionar el hidroccloruro de la 3,3-dimetil-4-metilamino-2-butanona con p-clorobenzaldehído en presencia de ácido p-toluensulfónico con lo que se obtiene la 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-piperidona de fórmula II,



que en una segunda etapa de síntesis se transforma en la 2-p-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-metilenpiperidina de fórmula

1 la (I) por reacción con una disolución etérea de trifenil-
metilfosforano recientemente preparado por la acción del
n-butillitio sobre el bromuro de trifenilmetilfosfonio.

5 2ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-p-
-clorofenil-1,5,5-trimetil-4-metilenpiperidina.

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

Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas
a máquina por una sola cara.

10 Madrid, 27 JUN 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



15

20048

F C M

20