

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

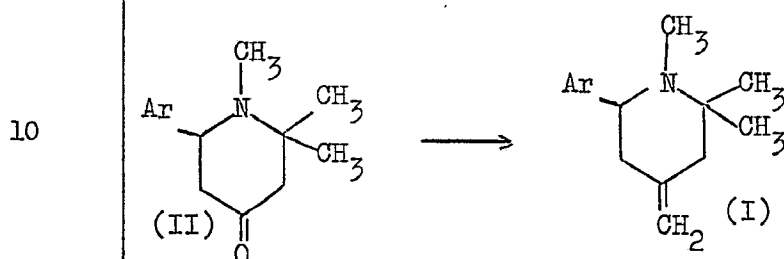
Concedida en virtud de acuerdo con los datos consignados en la presente de solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

| | | | | |
|----|----|-----------------------|----|----|
| ES | 11 | NUMERO | 10 | AI |
| 21 | | 477248 | | |
| 22 | | FECHA DE PRESENTACION | | |
| | | 29.1.79 | | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 20 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| | | |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 6-ARIL-1,2,2-TRIMETIL--4-METILENPIPERIDINAS" | | |
| 71 SOLICITANTE (ES) | | |
| LABORATORIOS MADE, S.A. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Avenida de Burgos, 91, Madrid-34 | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Ricardo Granados, Juan Bosch Cartes, Mario Rubiralta Alcañiz, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. ALFONSO DIEZ DE RIVERA | | (P.- 70.789) |

El presente invento se refiere a la obtención de 6-aryl-1,2,2-trimetil-4-metilenpiperidinas de fórmula I, en la que Ar es p-clorofenil o 3,4,5-trimetoxifenil, y a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroclo-
 5 ruros, a partir de las correspondientes 6-aryl-1,2,2-trimetil-4-piperidonas, de fórmula II.



IA: Ar = p-clorofenilo; IB: Ar= 3,4,5-trimetoxifenilo.

Los compuestos IA y IB son sustancias nuevas de posible interés como analgésicos y se preparan, de acuerdo con el método del invento, a partir de las correspondientes piperidonas II por reacción de Wittig con trifenilmetileno-
 15 tilenfosforano recientemente preparado por la acción del n-butil-litio sobre el bromuro de trifenilmetilfosfonio. La reacción se realiza a la temperatura de reflujo del tetrahydrofurano durante 24 horas. El compuesto resultante, en cada caso, se purifica por cromatografía en columna seguida de cristalización del correspondiente hidroclo-
 20 ruro.

El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilustración y en ningún modo ha de considerarse como limitativo del alcance del invento.

Ejemplo. Obtención de 6-aryl-1,2,2-trimetil-4-metilenpiperidinas (I)

En un matríz con 100 ml de éter anhidro se añaden bajo atmósfera de nitrógeno 10 ml (0,02 moles) de

n-butil-litio 2M y a continuación se adicionan lentamente con
agitación 6,8 g (0,02 moles) de bromuro de trifenilmetilfosfo
nio. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a tempe-
ratura ambiente y a continuación se añaden 0,013 moles de la
5 adecuada 6-aril-1,2,2-trimetil-4-piperidona (II) disueltos
en 50 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado. La mez-
cla se calienta a reflujo durante 24 horas, formándose un pre-
cipitado que se separa por filtración y se lava con éter.
Los filtrados etéreos reunidos se lavan varias veces con agua
10 hasta reacción neutra y se secan sobre sulfato magnésico anhi-
dro. La disolución etérea se evapora, obteniéndose un aceite
que se purifica por cromatografía en columna de gel de síli-
ce. Al eluir con benceno se separa la correspondiente 6-aril-
-1,2,2-trimetil-4-metilen-piperidina (I) con un rendimiento
15 del 75%. Las muestras así obtenidas, disueltas en éter anhi-
dro, se transforman en el correspondiente hidrocioruro que
se recristaliza, en cada caso, de acetona

6-p-clorofenil-1,2,2-trimetil-4-metilenpiperidina (IA):

punto de fusión del hidrocioruro = 149-152°C. Análisis
20 calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N$: C=62,93; H=7,34; N=4,89; Cl=24,82.
Encontrado: C=62,68; H=7,60; N=4,64; Cl=24,70.

6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,2-trimetil-4-metilenpiperidi-
na (IB): punto de fusión del hidrocioruro = 226-8°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{28}NO_3Cl$: C=63,24; H=8,26;
25 N=4,09; Cl=10,37. Encontrado: C=63,03; H=8,41; N=4,11;
Cl=10,62.

Propiedades farmacológicas de los productos del invento.

Comprende los productos de los ejemplos:

Fórmula I - A: 6-(p-clorofenil)-1,2,2-trimetil-4-metilenpi-
30 peridina.

Fórmula I - B: 6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,2-trimetil-4-me-
tilenpiperidina.

Producto I - A

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

Se ha estudiado la toxicidad aguda del pro-
ducto I - A comparativamente con el Dextropropoxifeno clorhi-
drato en ratón albino (FFB:CD-1), de 23 ± 3 g de peso.

Sexo de los animales: Machos

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

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de
solución al 1,5 y 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:

| Productos | Sexo | DL50 (mg/kg) |
|-----------------------|-------|------------------|
| Dextropropoxifeno ClH | ♂ + ♀ | $100,8 \pm 4,4$ |
| Producto I - A | ♂ + ♀ | $280,0 \pm 16,1$ |

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

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto I - A comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 23 ± 3 g de peso.

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 solución al 1,5 y 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:

| Producto | Sexo | DL 50 (mg/kg) |
|--------------------|-------|------------------|
| Dextropropoxif.ClH | ♂ + ♀ | $100,8 \pm 4,4$ |
| Producto I - A | ♀ | $220,0 \pm 31,8$ |

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

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

Los animales se han mantenido en condicio-

nes ambientales (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 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).

10 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
- 15 secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

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

20 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.

El producto I - A se ha administrado por vía

25 i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una solución al 0,275% en suero fisiológico.

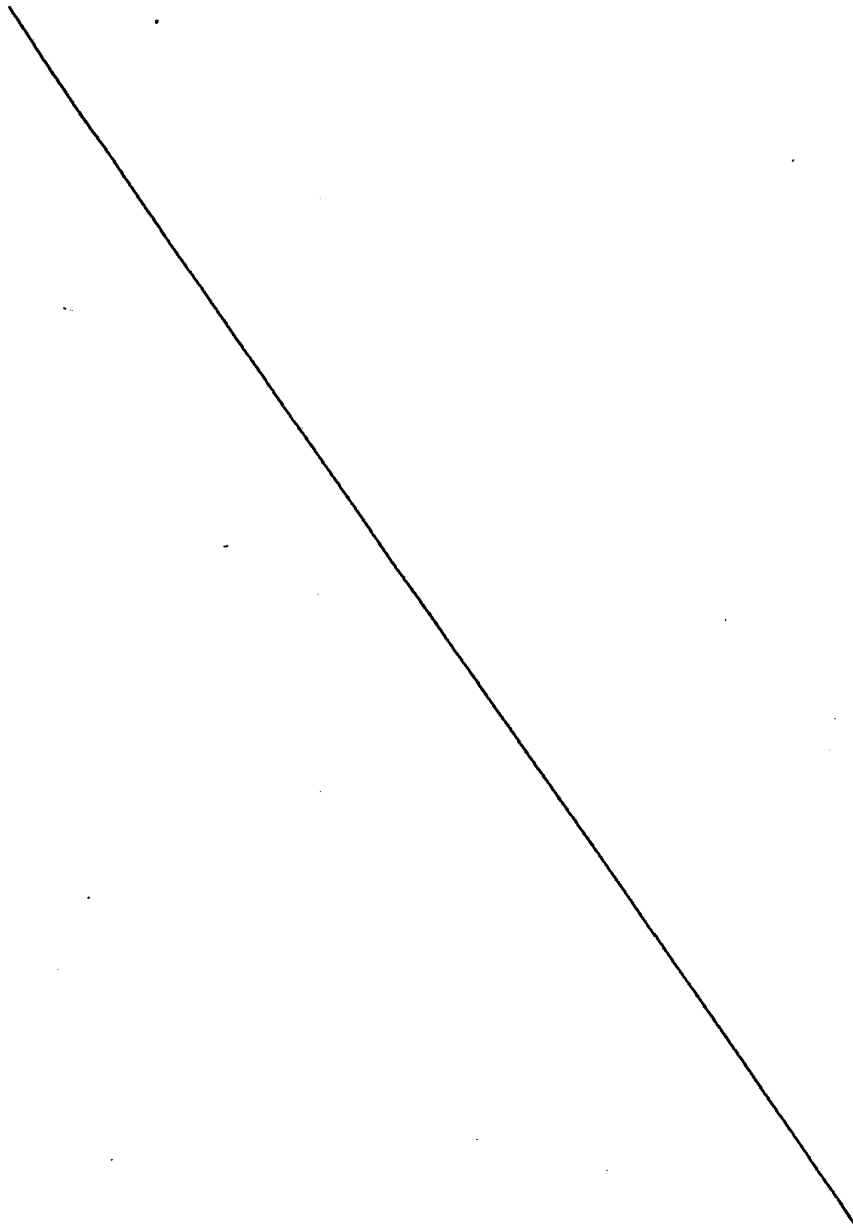
El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de una solución al 0,275% en suero fisiológico.

30 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.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:



| Tratamiento | Dosis mg/kg | Incremento Tiempo Reacción Segundos $\bar{x} \pm$ Es. t (1) | n | Diferencias con: | |
|--------------|----------------|--|----|------------------|----------------|
| | | | | Control | Dextropropoxi. |
| Control | -- | 0,9 \pm 0,6 | 80 | | |
| Dext. CLH. | 55 | 5,5 \pm 1,0 | 43 | P < 0,001 | |
| Producto I-A | 55 | 1,4 \pm 1,5 | 10 | P > 0,05 | P < 0,001 |

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

El Producto I - A no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

Estudio comparativo de la actividad analgésica frente a estímulo químico en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 22 ± 2 g de peso, del producto I - A 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".

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).

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.

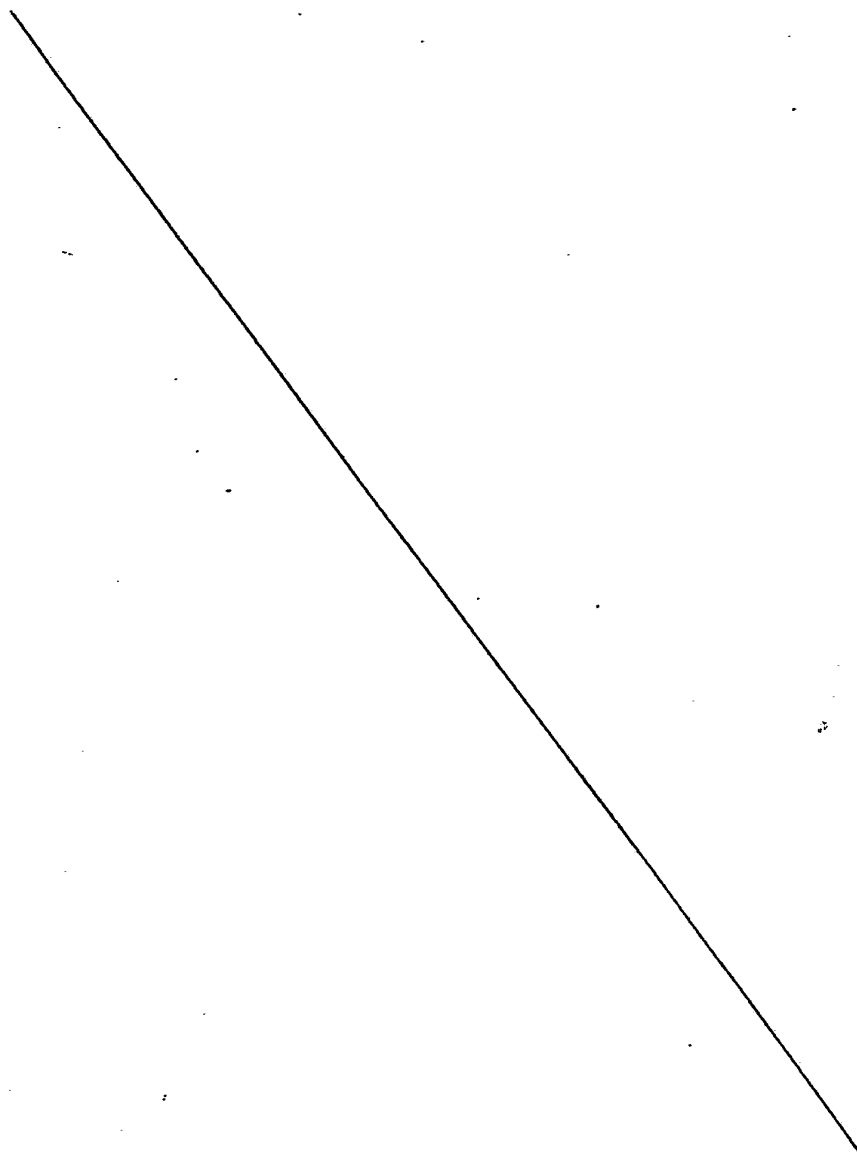
El producto I - A se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

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%.

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.

10 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:



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

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

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

Producto I - BEstudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la toxicidad aguda del Producto I-B comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de 24 ± 3 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 solución 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.

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) |
|-----------------|-------|------------------|
| Dextroprop. ClH | ♂ + ♀ | $100,8 \pm 4,4$ |
| Producto I - B | ♂ + ♀ | $240,0 \pm 26,5$ |

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

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ra-

-tón albino (FFB:CD-1), hembras de 21 ± 2 g de peso, del Producto I - B usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

5 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".

10 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).

15 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.
- 20

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.

25

El producto I - B 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.

30

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.

5. Los animales del lote control han recibido por la misma vía, 20 ml/kg 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.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

| Tratamiento | Dosis mg/kg | Incremento Tiempo reacción (segundos) $\bar{x} \pm \text{Es. t (1)}$ | n | Diferencias con: | |
|----------------------|----------------|--|----|------------------|-------------------|
| | | | | Control | Dextropropof. ClH |
| Control | -- | 0,9 \pm 0,6 | 80 | | |
| Dextropropof. ClH | 55 | 5,5 \pm 1,0 | 43 | P < 0,001 | |
| Producto I-B | 55 | 2,0 \pm 0,9 | 10 | P > 0,05 | P < 0,001 |

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error estándar por t de Student.
El producto I - B no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

Estudio comparativo de la actividad analgésica frente a estímulo químico en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1) hembras de 22 ± 2 g de peso, del producto I - B 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".

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)

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.

El producto I - B 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.

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.

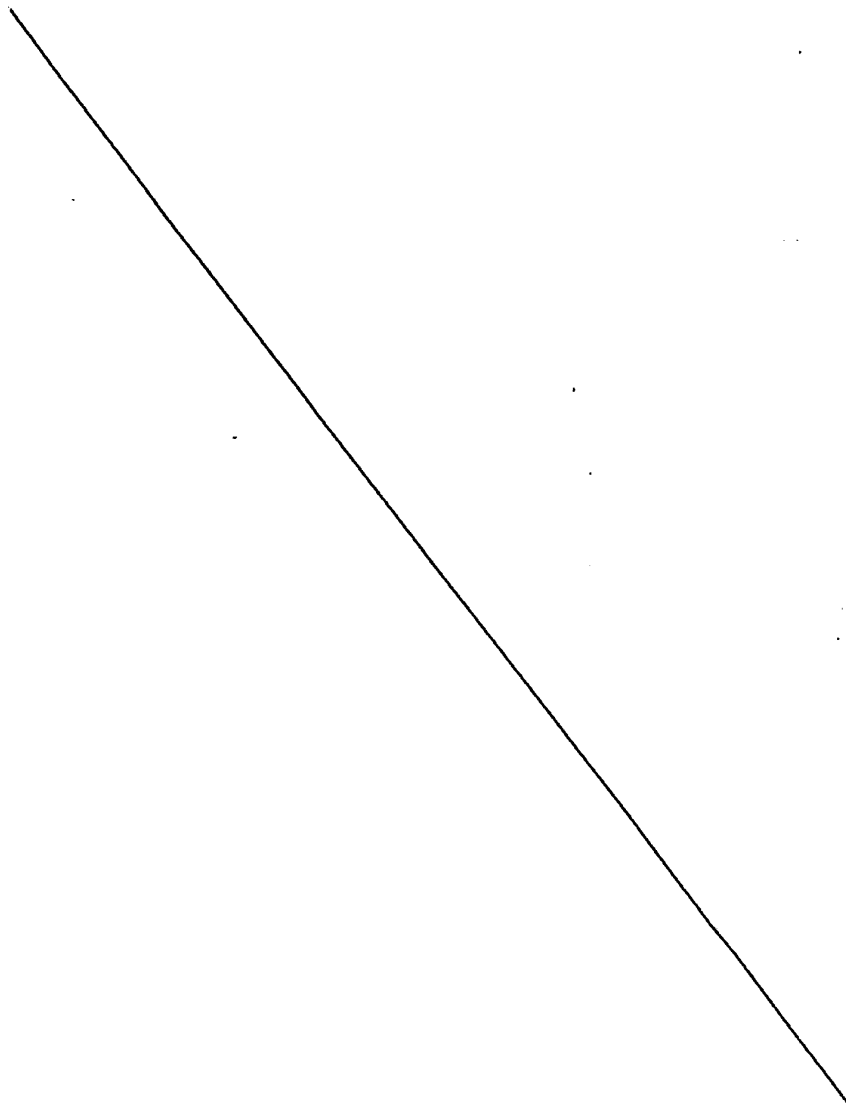
Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de solución salina al 0,45%.

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.

10

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:



| 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 | | |
| Dextropropo- xifeno ClH | 25 | 20,8 \pm 4,9 | 55 | P < 0,001 | |
| Producto I - B | 25 | 59,0 \pm 12,6 | 10 | P > 0,05 | P < 0,001 |

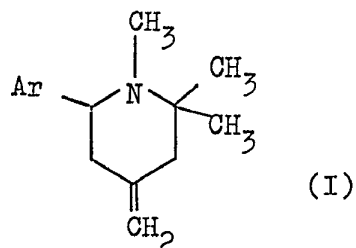
(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto I - B no presenta actividad frente a estímulo químico.

- 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:

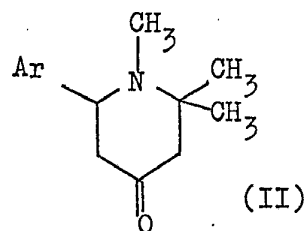
10 1ª.- Un procedimiento para la obtención de 6-aryl-1,2,2-trimetil-4-metilenpiperidinas de la fórmula I



15

en la cual Ar es p-clorofenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo, y sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar 6-aryl-1,2,2-trimetil-4-piperidonas de la fórmula II

20



25

en la que Ar es como se ha definido anteriormente, con trifenilmetilenfosforano, recientemente preparado por la acción del n-butil-litio sobre el bromuro de trifenilmetilfosfonio, en disolución de éter-tetrahiarofurano, con lo cual se obtiene el compuesto de fórmula I.

30

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE

6-ARIL-1,2,2-TRIMETIL-4-METILENPIPERIDINAS".

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

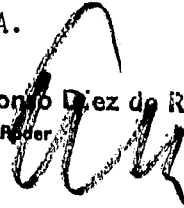
Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5 .

Madrid, 29.ENE.1979

P.A.

Alfonso Díez de Rivera
Por Poder



28128
FB.