

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.

| | | | |
|-------|----------|------------------------------------|-------|
| 10 ES | 11 21 | NUMERO 477.275 | 16 A1 |
| | | FECHA DE PRESENTACION 30-1-1979 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| | | |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA 6-BENZOIL-7-(3-CARBETOXI PROPII)-2-FENIL-3-OXO- \int 3aH \int -4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO \int 3,4-c \int PIRIDINA" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| LABORATORIOS MADE, S.A. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Avenida de Burgos, 91, Madrid-34 | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Juan Bosch Cartes, José Bonjoch Sesé, Cristobal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| DON ALFONSO DIEZ DE RIVERA | | |
| (P.-69.661) | | |

jga

1

El presente invento se refiere a la preparación de la 6-benzoil-7-(3-carbetoxipropil)-2-fenil-3-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina de fórmula I, a

5

la de un producto intermedio de su preparación, el 1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo de fórmula II, y a la de un producto secundario, el ácido 3-

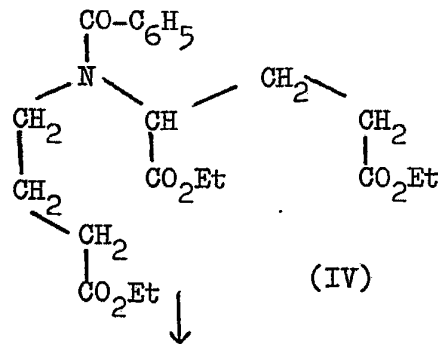
10

-(1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidil)propiónico de fórmula III, a partir del N-benzoil-N-(3-carbetoxipropil)-glutamato de dietilo de fórmula IV, compuesto descrito por la referencia II en la solicitud de patente nº 477.274 de la firma solicitante, presentada en igual fecha que la presente.

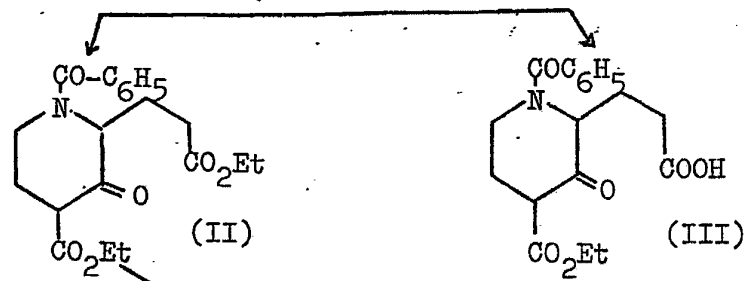
15

Los compuestos citados son sustancias nuevas con posible interés farmacológico como analgésicos y se preparan de acuerdo con el método del invento, según la siguiente secuencia de reacciones.

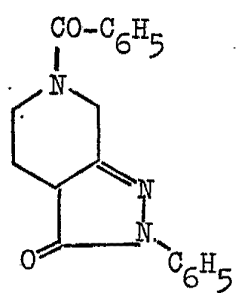
20



25



30
080978



1 En la primera fase del proceso se trata bajo at-
mósfera inerte el N-benzoil-N-(3-carbetoxipropil)-glutama-
to de dietilo (IV), con etóxido sódico en el seno de un
disolvente anhidro, por ejemplo el benceno. Tras calentar
5 a la temperatura de reflujo se obtiene una mezcla de la
que por cromatografía en columna se separan el 1-benzoil-
-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (II)
y el ácido 3-(1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidil)pro-
piónico (III).

10 En una segunda fase el benzoil derivado II se ca-
lienta en disolución etanólica con fenilhidracina, con lo
que precipita la 6-benzoil-7-(3-carbetoxipropil)-2-fenil-3-
-oxo-[3aH]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina (I).

15 Los siguientes ejemplos se dan sólo a modo de
ilustración y en ningún modo han de considerarse limitati-
vos del alcance del invento.

Ejemplo 1.- Obtención de 1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-pi-
peridinapropionato de etilo (II) y del ácido 3-(1-benzoil-
-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidil)propiónico (III).

20 Una disolución de 42,1 g (0,1 moles) de N-benzoil-
-N-(3-carbetoxipropil)-glutamato de dietilo (IV) en 5,6 ml
de etanol absoluto y 50 ml de benceno anhidro se añade go-
ta a gota, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, a
2,3 g de sodio (0,1 moles) dispersados en 125 ml de bence-
no anhidro. Se calienta a la temperatura de reflujo duran-
te cinco horas y media. Se evapora el disolvente y la masa
25 resultante se vierte sobre 300 ml de agua-hielo y se ex-
trae con éter. La disolución acuosa resultante se lleva a
pH 3, con una disolución de cloruro amónico ácido clorhí-
drico al 10% y se extrae con cloroformo. La disolución or-

1 gánica se deseca y se evapora proporcionando 25 g de un
aceite que se cromatografía a través de una columna de gel
de sílice. Al eluir con benceno se obtienen 15 g de 1-ben-
zoil-4-carboxi-3-oxo-2-piperidina propionato de etilo
5 (II). Rendimiento 40%. Dicho compuesto cristaliza con el
tiempo; una muestra recristalizada de hexano/éter tiene un
punto de fusión de 80-82°C. Análisis calculado para
 $C_{20}H_{25}NO_6$: C, 64,00; H, 6,66; N, 3,73. Análisis hallado:
C, 64,11; H, 6,71; N, 3,71. Al eluir con cloroformo se ob-
10 tienen 3,5 g del ácido 3-(1-benzoil-4-carboxi-3-oxo-2-
-piperidil)propiónico (III). Una muestra recristalizada de
cloroformo/éter tiene un punto de fusión de 135°C. Análi-
sis calculado para $C_{18}H_{21}NO_6$: C, 62,24; H, 6,05; N, 4,03.
Análisis hallado C, 62,36; H, 6,13; N, 4,08.

15 Ejemplo 2.- Obtención de la 6-benzoil-7-(3-carboxipropi-
l)-2-fenil-3-oxo-3,4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]p-
iridina (I).

Se calienta a reflujo durante 2 h 20 m una mezcla
de 2,5 g (0,007 moles) de 1-benzoil-4-carboxi-3-oxo-2-pi-
20 peridinapropionato de etilo, 7 ml de etanol absoluto y 1,51
g (0,014 moles) de fenilhidracina. Se deja enfriar y preci-
pita. Se decanta el líquido sobrenadante y el sólido que
resulta se lava con éter y se recristaliza de etanol, obte-
niéndose 1 g de la 6-benzoil-7-(3-carboxipropil)-2-fenil-
25 -3-oxo-3,4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina (I),
que tiene un punto de fusión de 155-158°C. Rendimiento 34%.
Análisis calculado para: $C_{24}H_{25}N_3O_4$, C, 68,70; H, 6,01; N,
10,01. Análisis hallado: C, 68,80; H, 5,91; N, 10,05.

1 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTOProducto IA - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON AL-
BINO POR VIA INTRAPERITONEAL

5 Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto I comparativamente con el DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO en ratón albino (FFB:CD-1), de 21 ± 1 g de peso.

Sexo de los animales: ambos sexos

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

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de sus-
pensión al 5% en agua destilada.

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

15 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 con el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

20

| Producto | Sexo | DL50 (mg/kg) |
|-----------------------|-------|-----------------|
| Dextropropoxifeno CLH | ♂ + ♀ | $100,8 \pm 4,4$ |
| I | ♂ + ♀ | 1000 |

25

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

30

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizan-
do un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón
albino (FFB:CD-1), hembras de 20 ± 2 g de peso, del produc-

080978

1 to I 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 JAGENBAU (J. Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

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

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

1

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 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.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

15

| Tratamiento | Dosis mg/kg | Incremento tiempo Reacción (Segundos) | n | Diferencias con: Control Dextro- propoxifeno CLH | |
|-----------------------|----------------|--|----|---|-----------|
| Control | - | 0,8 ± 0,6 | 80 | | |
| Dextropropoxifeno CLH | 55 | 5,5 ± 0,9 | 43 | P < 0,001 | |
| I | 55 | 0,2 ± 1,2 | 10 | 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

C - 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 20 ± 2 g de peso, del produc-

30
080978

1 to I 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 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).

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

20 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, equivalentes 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%.

A los 30 minutos de la administración de los pro-

1 ductos 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.

5 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

| Tratamiento | Dosis mg/kg | Nº de Contors. $\bar{x} \pm Es. t (1)$ | n | Diferencias con: | |
|-----------------------|----------------|---|----|------------------|-----------------------|
| | | | | Control | Dextropropoxifeno ClH |
| 10 Control | - | 57,3 \pm 5,9 | 60 | | |
| Dextropropoxifeno ClH | 25 | 20,8 \pm 4,9 | 55 | P < 0,001 | |
| I | 25 | 57,3 \pm 16,7 | 10 | P > 0,05 | P < 0,001 |

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

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

20

25

1

REIVINDICACIONES

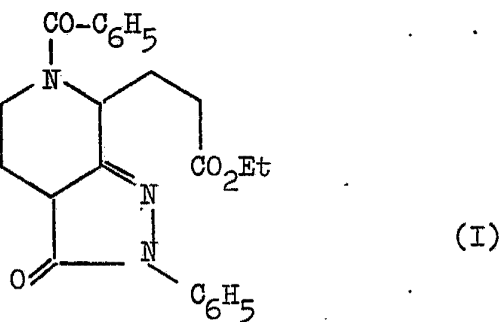
5

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 la 6-benzoil-7-(3-carbetoxipropil)-2-fenil-3-oxo- $\Delta^3,4$ -tetrahidropirazolo- $\Delta^3,4$ -piridina de fórmula I,

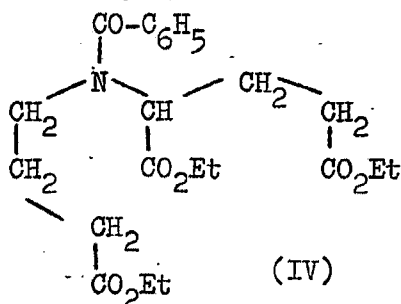
15



20

caracterizado porque en una primera etapa se trata bajo atmósfera inerte el N-benzoil-N-(3-carbetoxipropil)-glutamato de dietilo (IV)

25

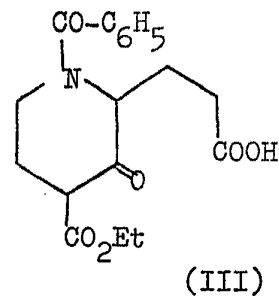
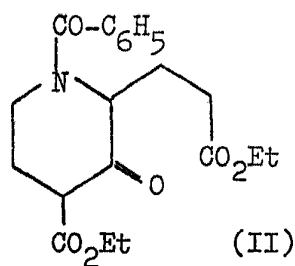


30

con etóxido sódico en el seno de benceno anhidro manteni-

1 do a la temperatura de reflujo con lo que se obtiene una
mezcla de 1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidinapropiona-
to de etilo (II) y ácido 3-(1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-
-piperidil)propiónico (III),

5



10

que se separan por cromatografía en columna, y porque en una
segunda etapa el compuesto de fórmula II se calienta con
fenilhidracina en disolución alcohólica con lo que preci-
pita la 6-benzoil-7-(3-carbetoxipropil)-2-fenil-3-oxo-[3a]-
-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina (I).

15

2ª.- Un procedimiento para la obtención de la 6-
-benzoil-7-(3-carbetoxipropil)-2-fenil-3-oxo-[3a]-4,5,6,7-
-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina.

20

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

Esta Memoria consta de DIEZ hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 02.FEB.1979

25

P.A.

Alfonso Díez de Rivera
Por Poder

30

080978
VAL