

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(22) FECHA DE PRESENTACION	477365	
	1-2-79	

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

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(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 DEL 1-BENZOIL-4-CARBETOXI-3-OXO-2-PIPERIDINAPROPIONATO DE ETILC"

(71) SOLICITANTE (S)
LABORATORICS MADE, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenida de Burgos, 91, Madrid-34

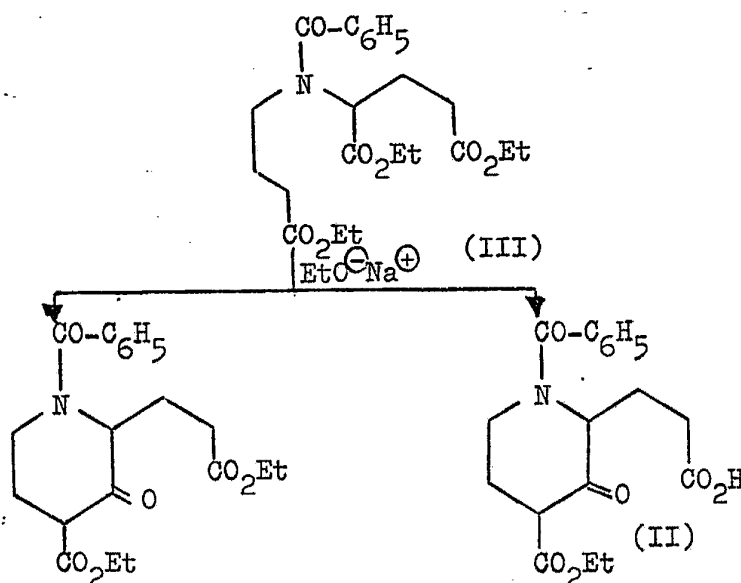
(72) INVENTOR (ES)
Juan Bosch Cartés, José Bonjoch Sesé, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.664)

El presente invento se refiere a la preparación del 1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo de fórmula I y a la de un producto secundario, el ácido 3-(1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidil)propiónico, de fórmula II a partir del N-benzoil-N-(3-carbetoxipropil)-glutamato de dietilo de fórmula III, compuesto descrito por la referencia II en la solicitud de patente española nº 477.274 de la firma solicitante, presentada el día 30 de Enero de 1979.

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 reacción:



El proceso se realiza tratando, bajo atmósfera inerte, el N-benzoil-N-(3-carbetoxipropil)-glutamato de dietilo (III), con etóxido sódico en el seno de un disolvente anhidro, por ejemplo benceno. Tras calentar a la temperatura de reflujo se obtiene una mezcla de la que por cromatografía en columna se separan el 1-benzoil-4-carbeto-

1 - xi-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (I) y el ácido
3-(1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidil)propiónico (II).

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

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

10 Una disolución de 42,1 g (0,1 moles) de N-benzoil-N-(3-carbetoxipropil)-glutamato de dietilo (III) en 5,6 ml de etanol absoluto y 50 ml de benceno anhidro se añade gota a gota, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, a 2,3 g de sodio (0,1 moles) dispersados en 125 ml de benceno anhidro. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas y media. Se evapora el disolvente y la masa resultante se vierte sobre 300 ml de agua-hielo y se extrae con éter. La disolución acuosa resultante se lleva a pH 3 con una disolución de cloruro amónico-ácido clorhídrico al 10% y se extrae con cloroformo. La disolución orgánica 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-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidina propionato de etilo (I). 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 obtienen 3,5 g del ácido 3-(1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidil)pro

1 piónico (II). Una muestra recristalizada de cloroformo/éter
 tiene un punto de fusión de 135°C. Análisis 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.

5

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DE FORMU-

LA I

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

10

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto
 I comparativamente con el dextropropoxifeno clorhidrato en
 ratón albino (FFB:CD-1), de 22 ± 2 g de peso.

Sexo de los animales: Ambos sexos.

15

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 5% en agua destilada.

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

20

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 continuación:

25

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxif.ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
I	♂ + ♀	> 1000

30

7128

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

5 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.

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

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

30 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

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 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.

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.

10 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%.

15 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:

20

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento Tiempo Reacción/segund/ $\bar{x} \pm \text{Es. } t(1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropropox. ClH.
Control	--	$0,8 \pm 0,6$	80		
25 Dextropropoxifeno ClH	55	$5,5 \pm 0,9$	43	$P < 0,001$	
I	55	$0,7 \pm 1,4$	10	$P > 0,05$	$P < 0,001$

30
7128

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como

1 error standard por t de Student.

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

5 C - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRA-PERITONEAL

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 I 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 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

1 ha cambiado cada día de ensayo.

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.

5 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.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

15 Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº Contors. $\bar{x} \pm \text{Es. } t (1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropro: ClH
Control	--	71,1 \pm 4,3	78		
20 Dextrop. ClH.	25	30,0 \pm 2,2	40	P < 0,001	
I	25	50,0 \pm 9,7	10	P < 0,01	P < 0,001

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

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

30

7128

1

- REIVINDICACIONES -

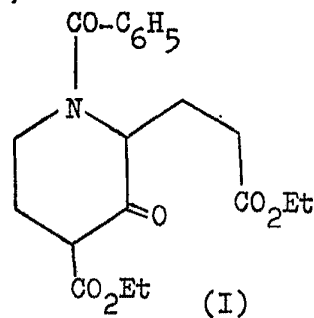
5

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 del 1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo de fórmula I,

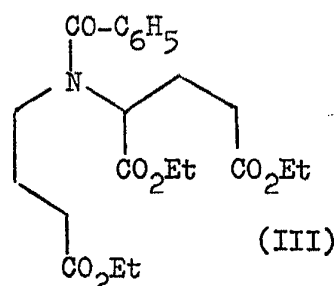
15



20

caracterizado porque se hace reaccionar bajo atmósfera inerte el N-benzoil-N-(3-carbetoxipropil)-glutamato de dietilo (III)

25

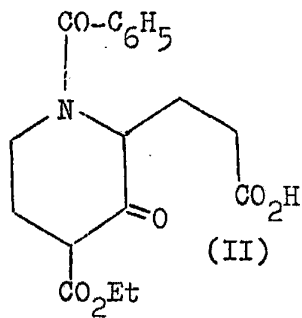


30

con etóxido sódico en el seno de benceno anhidro a la temperatura de reflujo, con lo que se obtiene una mezcla de 1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (I) y ácido 3-(1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidil)propiónico (II),

1

5



que se separan por cromatografía en columna.

2ª.- Un procedimiento para la obtención del 1-benzoyl-4-carboxy-3-oxo-2-piperidinopropionato de etilo.

10

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

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

15

Madrid, 01.FEB.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

20

25

DNM 30

7128