

783463

(10) ES	(11) NOMBRE	(10) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION	



ESPAÑA

CLASIFICADO PATENTE DE INVENCION

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

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
9229/78-4	1.9.78	SUEIA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D401/12/A61K 31/445	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS ESTERES DEL -1-metil-4-piperidino"

(71) SOLICITANTE (ES)

SCIENCE UNION ET CIE, SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

14 rue du Val d'Or.- 92150 SURESNES(Francia)

(72) INVENTOR (ES)

Ladzlo BEREZI.- Pierre HUGON.- Jacques DURE y Françoise DEGRAND

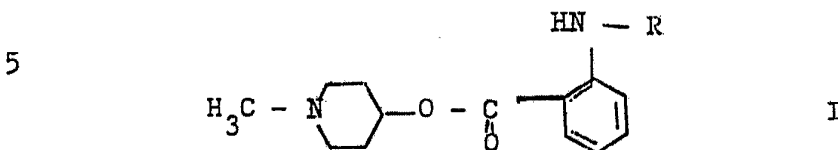
(73) TITULAR (ES)

SCIENCE UNION ET CIE, SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

(74) REPRESENTANTE

VICTOR GIL VEGA

La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de nuevos esteres del 1-metil-4-piperidino de fórmula general:



en la cual:

10 R representa un radical 7-cloro-4-quinolilo, 7-trifluorometil-4-quinolilo, u 8-trifluorometil-4-quinolilo.

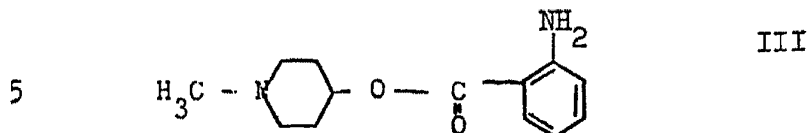
La presente invención incluye igualmente la preparación de las sales de adición de los derivados de fórmula general I con ácidos apropiados, y más particularmente de las sales farmacológicamente tolerables. Entre los ácidos utilizables para la formación de estas sales pueden mencionarse, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanesulfónico e isetiónico.

20 La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general I, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado clorado de fórmula general:



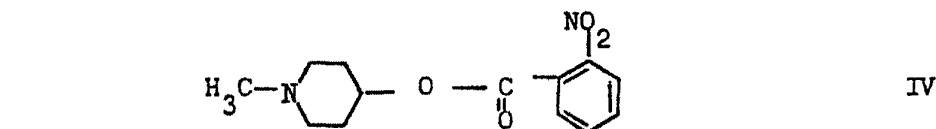
en la cual:

25 R tiene la definición indicada anteriormente con el 2-aminobenzoato de 1-metil-4-piperidilo de fórmula



Las materias primas de fórmula general II se describen en la literatura y se preparan bien de acuerdo con el método descrito por H.R. SNYDER y socios, Journal of American Chemical Society 69, 371-374 (1947) cuando R toma los valores 7-cloro-4-quinolilo o 7-trifluorometil-4-quinolilo, o bien de acuerdo con el método descrito en el Chemical Abstract 71, 9.130v, que menciona German Offenlegungsschrift nº 1.815.467, cuando R toma el valor 8-trifluorometil-4-quinolilo.

El 2-amino benzoato de 1-metil-4-piperidilo de fórmula III es a su vez un nuevo producto que ha sido preparado partiendo del derivado nitrado correspondiente de fórmula:



por reducción catalítica.

Este procedimiento se realiza ventajosamente por reducción del derivado nitrado bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 8 kg/cm^2 , en presencia de níquel de Raney como catalizador; la reducción se efectúa en un solvente apropiado tal como por ejemplo etanol a una temperatura incluida entre 20 y 80°C .

El 2-nitrobenzoato de fórmula IV ha sido preparado a su vez de acuerdo con el método de James A. WATERS, J. Med. Chem. 21, 628 (1978) partiendo del cloruro del ácido 2-nitrobenzoico y del 1-metil-4-piperidinol.

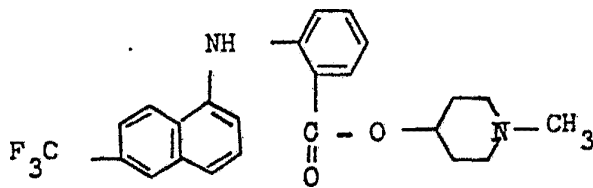
Los ejemplos siguientes ilustran la invención, expresándose las partes en peso y determinándose los puntos de fusión en la platina caliente de Kofler.

15

Ejemplo 1:

2- [(7-trifluorometil-4-quinolil) amino] benzoato de 1-metil-4-piperidilo.

20



25

Se añaden 18,5 partes de 4-cloro-7 trifluoro metilquinoleína, preparada según SNYDER H. R. y socios, JACS 69, 371-374 (1947), a una solución de 18,7 partes de 2-aminobenzoato de 1-metil-4-piperidilo en 120 partes de

solución 2N de ácido clorhídrico, y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento, se filtra el precipitado, se lava con éter y se seca.

El producto bruto (27 partes), se trata con
5 1.500 partes de agua y se filtra. Después de alcalinización con 100 partes de una solución 2N de sosa, se trata la mezcla con 500 partes de benceno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y a continuación se evapora el solvente. Se obtiene, después de recristalización en
10 el ciclohexano, 14,5 partes de 2- (7-trifluorometil-4-quinolil) amino benzoato de 1-metil-4-piperidilo, que funde a 116° C.

Ejemplos 2-3

Los derivados siguientes han sido preparados de
15 acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1:

2) 2- [(8-trifluorometil-4-quinolil) amino] benzoato de 1-metil-4-piperidilo, punto de fusión 181-182° C, partien
do de 2-aminobenzoato de 1-metil-4-piperidilo y de 4-clo
ro-8 trifluorometil quinoleína, la cual ha sido preparada
20 a su vez de acuerdo con German Offenlegungsschrift nº
1.815.467.

3) 2- [(7-cloro-quinolil) amino] benzoato de 1-metil-4-
piperidilo, punto de fusión 121-122° C (éter), partiendo
de 2-aminobenzoato de 1-metil-4-piperidilo y de 4,7-diclo
25 ro quinoleína, la cual ha sido preparada a su vez según

SNYDER H.R. y socios, JACS 69, 371-374 (1947).

Los compuestos de fórmula general I y sus sales fisiológicamente tolerables presentan propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, en particular propiedades antiinflamatoria y antálgica.

Su toxicidad es reducida y su DL_{50} , determinada en el ratón por vía oral, puede alcanzar hasta 1.200 miligramos/kilo y en todos los casos es por lo menos 10 veces superior a la actividad farmacológica estudiada.

La actividad antiinflamatoria en estado agudo de los compuestos de la presente invención ha sido estudiada en la rata de acuerdo con el método de Winter, C.H. y socios, Proc. Soc. Exp. Biol. Med, (1962) 111, 554. Administrados a la dosis de 40 mg/kg por vía oral a la rata, los productos de la invención provocan una inhibición del edema plantar provocado por la carragenina que puede alcanzar 34%. La fenilbutazona, agente antiinflamatorio muy conocido, facilita con la misma dosis y en las mismas condiciones una inhibición de 19% de este edema.

La actividad antálgica en estado agudo de los compuestos de la presente invención ha sido estudiada en el ratón de acuerdo con el método de Hendershot, L.C. y socios, J. Pharm. Exther., (1959), 125, 237. Administrados a la dosis de 100 mg/kg por vía oral al ratón, los productos de la invención conducen a una inhibición de los calam

bres dolorosos provocados por la fenibenzoquinona IP pu
diendo alcanzar 58,5% una hora después del tratamiento y
que se mantiene en la proximidad de 36%, 3 horas e inclu
so 6 horas después del tratamiento. Con la misma dosis y
5 en las mismas condiciones, la glafenina, agente antálgico
bien conocido, conduce a una inhibición de este efecto do
loroso de 53% una hora después del tratamiento, inhibición
la cual, tres horas después del tratamiento, disminuye a
los alrededores de 11% para anularse totalmente al cabo de
10 6 horas. Estos resultados demuestran una duración de acción
significativamente prolongada de los productos de la pre
sente invención con relación a la glafenina.

La actividad crónica de los derivados de la in
vención ha sido detectada por la prueba de inhibición de
15 la reacción granulomatosa provocada por implantes de algo
dón en la rata de acuerdo con el método de Mayer, R.K. y
socios Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1953) 84,624. Se ha ob
servado en estas condiciones que el producto del ejemplo 1,
llamado 2- [(7-trifluorometil-4-quinolil) amino]benzoato
20 de 1-metil-piperidilo, es significativamente activo a la
dosis de 30 mg/kg por vía oral, mientras que la glafenina
es solamente muy débilmente activa a 120 mg/kg por vía
oral. A la dosis de 60 mg/kg por vía oral, el producto del
ejemplo 1 presenta una actividad análoga a la de la fenil
25 butazona.

Esta actividad crónica ha sido determinada también por la prueba de inhibición de la artritis provocada por el adyuvante completo de Freund, según la técnica de Newbould, B.B., Brit. J. Pharmac. Chemother; (1963), 21, 127,

5 Cuando los productos se administran a la rata desde el día J 14 hasta el día J 20 a la dosis de 40 mg/kg, por vía oral, el producto del ejemplo 1 presenta una actividad significativa análoga a la de la fenilbutazona, sobre la inflamación y el dolor, contrariamente a la glafenina que no tiene una actividad significativa a esta dosis.

10 Cuando los productos se administran a la rata desde el día J 0 hasta el día J 13 a la dosis de 20 mg/kg, por vía oral, el producto del ejemplo 1 es activo al ser interrumpido el tratamiento y 7 días más tarde sobre la inflamación, el

15 dolor y los seromucoides, mientras que la glafenina no presenta más que un efecto sobre el dolor y una disminución no duradera de los seromucoides.

Además, el examen histológico de los riñones de rata tratados durante dos días por el producto del ejemplo

20 1 indica que a las dosis de 150 y 300 mg/kg, por vía oral, este producto no provoca ninguna alteración renal. Por el contrario, a las mismas dosis y en las mismas condiciones, la glafenina presenta en grados diversos unas zonas de nefronas muy dilatadas que pueden llegar hasta una tubulopatía principiante.

25

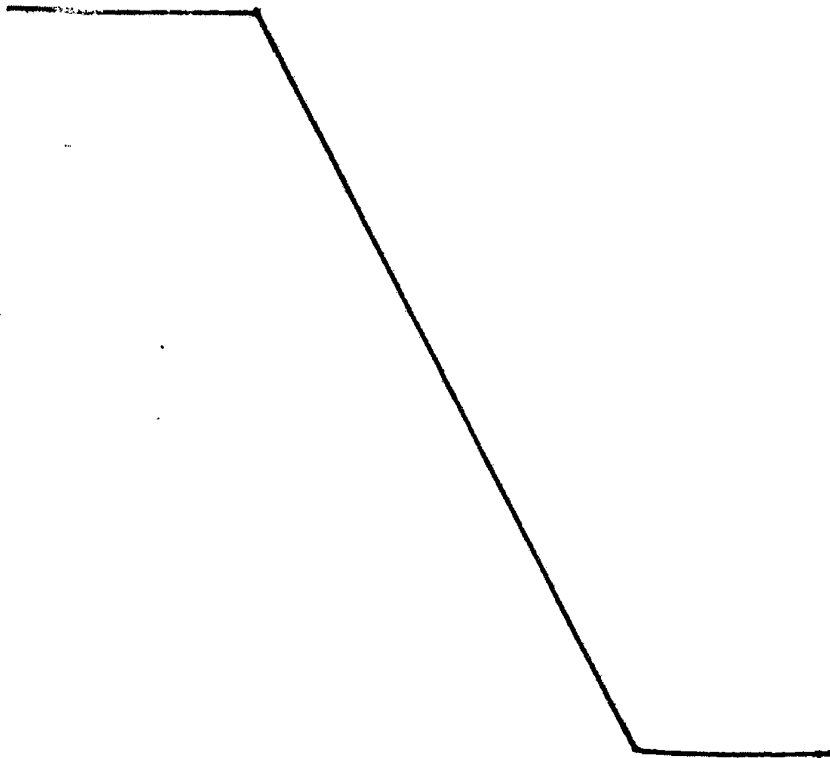
Las propiedades farmacológicas descritas más arriba así como la reducida toxicidad de los derivados de fórmula general I y de sus sales fisiológicamente tolerables, permiten su utilización en terapéutica, en particular en el tratamiento de las inflamaciones agudas y crónicas y del dolor que las acompaña. Por consiguiente pueden utilizarse en particular en el tratamiento de las enfermedades reumáticas (poliartritis, espondilitis, etc.), en patología inflamatoria asociada con procesos degenerativos o traumáticos (lombosciática, hombro doloroso, inflamación post-operatoria, etc...). Además, este efecto inflamatorio encuentra su aplicación cuando las medicaciones clásicas presentan efectos secundarios o tóxicos, en particular en patología renal (tratamiento de las glomerulitas y nefritas) y en patología ulcerosa.

La presente invención tiene igualmente por objeto la preparación de las composiciones farmacéuticas conteniendo como principio activo un compuesto de fórmula general I o una de sus sales fisiológicamente tolerables, mezclada o asociada con un excipiente farmacéutico apropiado, como por ejemplo agua destilada, glucosa, lactosa, almidón, talco, etilcelulosa, estearato de magnesio o manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan generalmente bajo forma dosificada y pueden

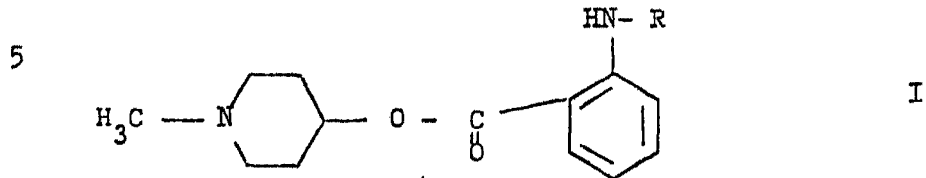
contener de 50 a 500 mg de principio activo. Pueden tomar por ejemplo la forma de pastillas, gráneas, gelulos, supositorios, soluciones inyectables o pomadas, y pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o local a la dosis de 50 a 500 mg, de 1 a 4 veces por día.

5



REIVINDICACIONES

Procedimiento de preparación de los esteres del 1-metil-4-piperidinol, de fórmula general

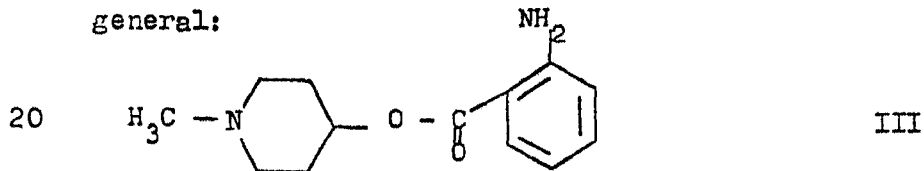


en la cual:

R representa un radical 7-cloro-4-quinolilo, 7-trifluorometil-4-quinolilo o 8-trifluorometil-4-quinolilo, y de sus sales de adición con ácidos apropiados, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado clorado de fórmula:



R tiene la definición indicada anteriormente, con el 2-aminobenzoato de 1-metil-4 piperidilo, de fórmula general:



y si se desea, se tratan los derivados así obtenidos con ácidos apropiados para obtener las sales de adición correspondientes.

25

Madrid, 17 de Agosto de 1.979

P.A. Science Union et Cie, Société Française de Recherche Medicale.

Victor Gil Vega.