

369748

PATENTE DE INVENCION

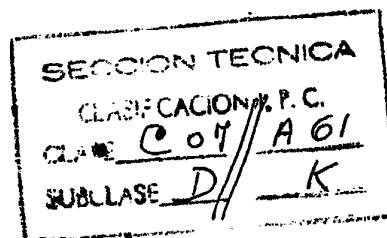
Ref: 1297/I.

Memoria Descriptiva



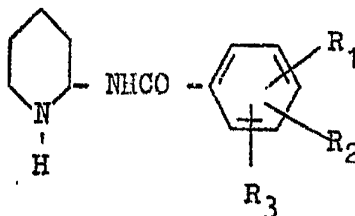
sobre:

Procedimiento para la preparación de derivados de aminopiperidina.



Solicitante: KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa, residente en No. 5, 2-chome, Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, Japon.

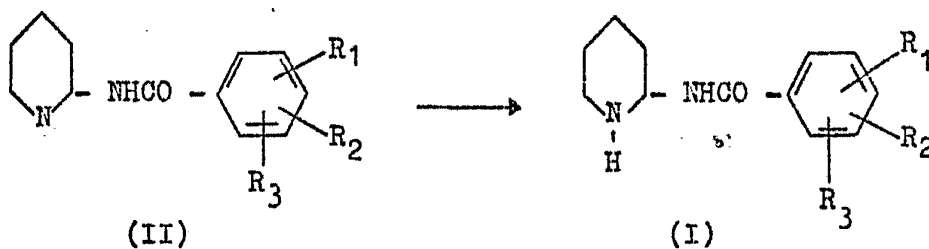
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de aminopiperidina de fórmula general (I).





en la que el radical de benzamida sustituida se une en las posiciones 2, 3 ó 4, en el nucleo de piperidina, y cada R₁, R₂ y R₃ es hidrógeno o alcoxi inferior que pueden cambiarse independientemente.

5. Los compuestos de esta invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de procedimiento:



en donde R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente y la posición del radical de benzamida sustituida en la piridina o piperidina es como anteriormente se ha indicado.

10. El compuesto (I) de esta invención no ha sido descrito todavía en la literatura.

El compuesto (I) de amino-piperidina anterior puede prepararse por hidrogenación del compuesto (II) de aminopiridina.

15. En el procedimiento anterior, el anillo de piridina de (II) se redujo en etanol que contenía ácido clorhídrico diluido mediante el empleo de una cantidad catalítica de paladio-carbón al 5 % a una presión inicial de 35-45 atm. de hidrógeno a 60-80°C, o mediante el empleo
20. de un catalizador de óxido de platino a una presión de hidrógeno de 6 atm. a temperatura ambiente.

A causa de una nueva investigación sobre úlceras gástricas, salió a la luz la presente invención para re-



- mediar las citadas úlceras. Las drogas para úlceras gástricas, drogas inhibitorias de secreción gástrica o depresivos del sistema nervioso central, que resultaron a partir de evaluaciones de ensayos protectivos sobre
5. úlceras de Shay o úlceras de tensión, etc., han demostrado poseer una actividad curativa sobre úlceras crónicas.
- Sin embargo, las drogas inhibitorias de la secreción gástrica o depresivas del sistema nervioso central no son apropiadas para remediar úlceras gástricas del
10. hombre, por existir diferencias histológicas entre úlceras crónicas de personas y úlceras agudas de úlceras gástricas inexperimentales.
- Por consiguiente, nosotros producimos úlceras gástricas experimentales mediante un método de fijación de
15. cortisona [Umehara et. al. J. Therap. 47, 397 (1965)] que revelan microscópicamente, de forma completa, una semejanza a las úlceras gástricas humanas y a las úlceras gástricas experimentales histológicamente evaluadas por
20. los compuestos de ensayo como el objeto del proceso de curado. Las paredes gástricas de ratas machos blancas fueron fijadas durante 24 horas. A los animales se administraron 7 mg de acetato de cortisona por 100 g de peso corporal durante 7 días después de la operación. Mediante
25. estos procedimientos, se desarrollaron en los animales úlceras gástricas crónicas. En los días siguientes (6 días de úlcera) del último tratamiento de acetato de cortisona, se administraron los compuestos de ensayo.
- Después de 25 ó 30 días de úlcera, se efectuó el análisis del proceso de curado de la úlcera, en función
30. del grado de curado (A), la mucosa regenerada (B), la pro



liferación de fibras de colágeno (C) y el curado total

$$T.C. = \frac{A + B + C}{3}$$

Según los resultados del ensayo de selección, hemos encontrado que los compuestos que poseen actividad curativa para las citadas úlceras son derivados de aminopiperidina. Estos resultados se encuentran resumidos en la tabla I, y el compuesto representativo de ensayo, por ejemplo 1-(p-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)-piperidina, se comparó con el control positivo, oximetolona, resumiéndose los resultados en la tabla II.

10. La 1-(p-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)-piperidina fué mucho mejor que la oximetolona en lo que respecta al grado de curado, mucosa regenerada y proliferación de fibras de colágeno.

T A B L A I


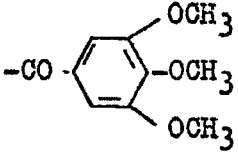

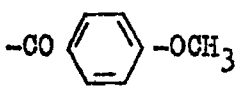

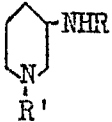
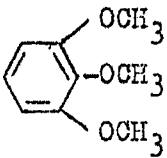
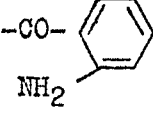
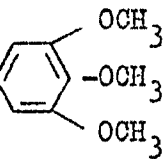
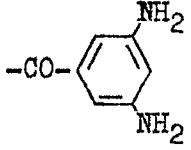
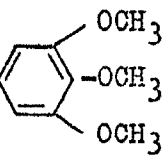
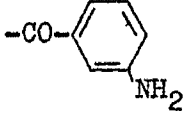
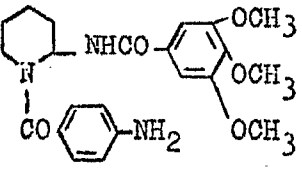
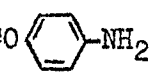
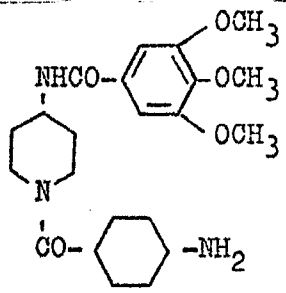
Compuesto				Dosis mg/kg/ día	Vía	Días de adminis- tración
No.	R	 NHR	R'			
1.				7,5	p.o	20
				60	p.o	20
2.				20	p.o	20



TABLA I (continuación)

Compuesto				Dosis mg/kg/ día	Vía	Días de adminis- tración
No.	R		R'			
3.				20	p.o	21
4.				20	p.o	20
5.				20	p.o	20
6.				15	p.o	20
7.				20	p.o	20



Compuesto No.	Indice de úlceras (%)							
	A	At Ac	B	Bt Bc	C	Ct Cc	T.C.	T.Ct T.Cc
1.	59,5	2,4	63,2	1,3	39,0	2,2	52,4	1,8
	59,6	2,4	66,8	1,4	42,0	2,3	56,1	1,9
2.	40,2	1,6	50,5	1,1	40,0	2,0	43,6	1,4
3.	57,0	1,7	60,0	3,0	32,0	1,0	49,0	2,0
4.	30,0	1,0	40,0	2,0	45,0	1,4	38,0	1,5
5.	35,7	1,4	47,6	1,0	50,0	2,5	44,4	1,5
6.	50,0	1,4	50,0	2,5	38,0	1,2	46,0	1,8
7.	52,6	2,1	62,5	1,4	50,0	2,5	55,0	1,9

A: Índice de curado; B: Índice de mucosa regenerada;
 C: Grado de proliferación de fibras de colágeno; T.C:
 índice de curado total; At/Ac: $\frac{A \text{ de compuesto de ensayo}}{A \text{ de control}}$;

Bt/Bc: $\frac{B \text{ de compuesto de ensayo}}{B \text{ de control}}$

Ct/Cc: $\frac{C \text{ de compuesto de ensayo}}{C \text{ de control}}$

T.Ct/T.Cc: $\frac{T.C. \text{ de compuesto de ensayo}}{T.C. \text{ de control}}$



T A B L A II

Tratamiento	Dosis mg/ kg/ día	Vía	Indice de úlceras (%)							
			A	At Ac	B	Bt Bc	C	Ct Cc	T.C	T.Ct T.Cc
Oximetolona	30	p.o	53,0	2,1	60,0	1,2	34,0	1,9	49,0	1,7
Control		p.o	24,5		46,2		18,0		29,6	
Oximetolona	50	p.o	54,0	2,2	61,0	1,2	35,0	1,5	50,0	1,7
Control		p.o	24,8		45,0		20,0		29,6	
1-(p-amino- benzoil)-3- (3,4,5-tri- metoxi-ben- zamida)pipe- ridina	7,5	p.o	59,5	2,4	63,2	1,3	39,0	2,2	52,4	1,8
	60	p.o	59,6	2,4	66,8	1,4	42,0	2,3	56,1	1,9

At/Ac: $\frac{\text{A de compuesto de ensayo}}{\text{A de control}}$

Bt/Bc: $\frac{\text{B de compuesto de ensayo}}{\text{B de control}}$

Ct/Cc: $\frac{\text{C de compuesto de ensayo}}{\text{C de control}}$

T.Ct/T.Cc: $\frac{\text{T.C de compuesto de ensayo}}{\text{T.C de control}}$

A: Indice de curado; B: Indice de mucosa regenerada;

C: Grado de proliferación de fibras de colágeno;

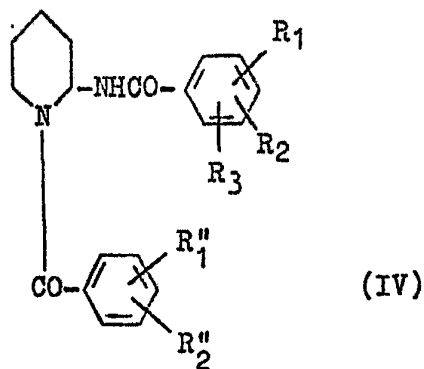
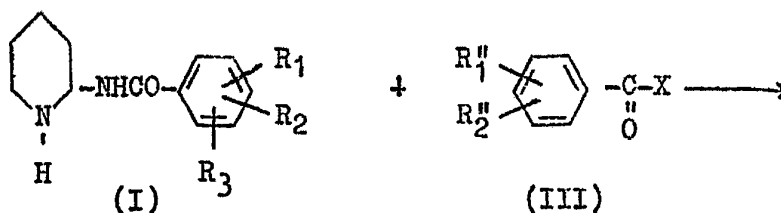
T.C: Indice de curado total



Los nuevos compuestos útiles descritos en la tabla I, que exhiben efecto terapéutico para úlceras gástricas experimentales, pueden prepararse a partir del compuesto (I) según los dos siguientes esquemas de procedimiento:

5.

Procedimiento I:



10.

en donde R_1 , R_2 y R_3 de (I) y (IV) se definen como anteriormente y R_1'' y R_2'' de (III) y (IV) son hidrógeno o un radical nitro y al menos una de R_1'' y R_2'' representa un radical nitro y la X de (III) representa un átomo de halógeno.

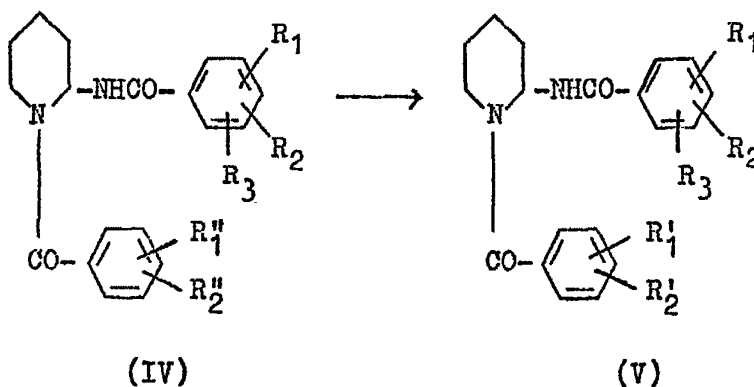
El compuesto (IV) de esta invención no ha sido descrito todavía en la literatura.

15.

El compuesto (IV) puede prepararse mediante la reacción de (I) con (III) en presencia de un álcali débil.



Procedimiento II:



5. en donde R'_1 , R'_2 del radical benzoilo sustituido, que están unidos al nitrógeno del núcleo de piperadina, son hidrógeno o un radical amino y al menos una de R'_1 y R'_2 es un radical amino; R_1 , R_2 , R_3 , R''_1 , R''_2 de (IV) y (V) y la posición del radical de benzamida sustituida se definen como anteriormente.

El compuesto (V) de esta invención no ha sido descrito todavía en la literatura.

10. El compuesto (V) puede prepararse mediante hidrogenación de (IV).

15. En el procedimiento I, como disolventes adecuados se pueden citar el acetonitrilo, el cloroformo o el agua. Se deberán emplear álcalis débiles adecuados tales como piridina, trietilamina, bicarbonato sódico o carbonato potásico.

20. En el procedimiento II, la preparación de (V) muestra un método de hidrogenación de (IV) en metanol o etanol, en presencia de un agente reductor. Agentes reductores adecuados son el óxido de platino, paladio-carbón,



catalizador de Ni Raney y agentes reductores generales tales como zinc y ácido acético.

EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

5.

Una solución de 3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina (4 g) en etanol (30 ml) que contenía agua (9 ml) y HCl al 36 % (1,4 g), se hidrogenó en presencia de óxido de platino (0,1 g), a 40-50°C y a una presión inicial de 6 atm. La absorción de hidrógeno se completó en menos de 2 horas. La mezcla se enfrió y se filtró del catalizador. Después de la eliminación del disolvente, se recogió el producto bruto. La recristalización en acetonitrilo proporcionó el hidrocloruro de 3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina en forma de agujas incoloras. P. f. 206-209°C. Rendimiento 90 %.

10.

15.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{22}O_4N_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 53,02; H, 7,12; N, 8,24.

20.

Encontrado: C, 53,24; H, 7,09; N, 8,09.

EJEMPLO 2

Hidrocloruro de 2-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

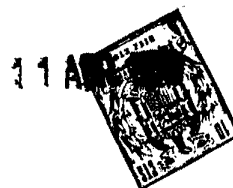
25.

Este compuesto se obtuvo mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1. La recristalización en acetonitrilo rindió 80 % de agujas. P.f. 147-150°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{22}O_4N_2 \cdot HCl$: N, 8,46

Encontrado: N, 8,38.



EJEMPLO 3

3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

Una solución de 3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina (3 g) en etanol (30 ml) que contenía agua (9 ml) y HCl al 36 % (1,1 g), se hidrogenó en presencia de paladio-carbón al 5 % (1 g), a 60-80°C, a una presión inicial de 35-45 atm. La absorción de hidrógeno se completó en 2 horas. La mezcla se enfrió y se filtró del catalizador. Después de la eliminación del disolvente, se recogió el producto bruto. Una vez que se neutralizó con NaHCO₃, se recristalizó en acetonitrilo dando la 3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina en forma de agujas incoloras. P.f. 181,5°C, rendimiento 90 %.

Análisis:

Calculado para C₁₅H₂₂O₄N₂: C, 61,20; H, 7,53; N, 9,52
Encontrado: C, 61,63; H, 7,40; N, 9,62.

EJEMPLO 4

Hidrocloruro de 3-(p-metoxibenzamida)piperidina.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento descrito en los ejemplos 1 ó 3. La recristalización en metanol rindió 80 % de un polvo amorfo. P.f. 234-236°C.

Análisis:

Calculado para C₁₃H₁₈O₂N₂.HCl: N, 10,34
Encontrado: N, 10,16.

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de 3-(3,5-dimetoxibenzamida)piperidina.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1 ó 3. La recristalización



en metanol rindió 88 % de un polvo amorfo. P.f. 224-226,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{20}O_3N_2.HCl$: C, 55,90; H, 7,03; N, 9,31

5. Encontrado: C, 55,98; H, 7,02; N, 9,34.

EJEMPLO 6

Hidrocloruro de 3-(2,3-dimetoxibenzamida)piperidina.

10. Este compuesto se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento descrito en los ejemplos 1 ó 3. La recristalización en acetonitrilo rindió 90 % de agujas. P.f. 215-216,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{20}O_3N_2.HCl$: C, 55,90; H, 7,03; N, 9,31

15. Encontrado: C, 55,90; H, 7,00; N, 9,32.

EJEMPLO 7

Hidrocloruro de 4-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

20. Este compuesto se obtuvo por idéntico procedimiento que en los ejemplos 1 a 3. La recristalización en acetonitrilo rindió 84 % de agujas; P.f. 142-145°C.

Análisis:

Calculado para: $C_{15}H_{22}O_4N_2.HCl$: N, 8,46

Encontrado: N, 8,37.

25.

- N O T A -

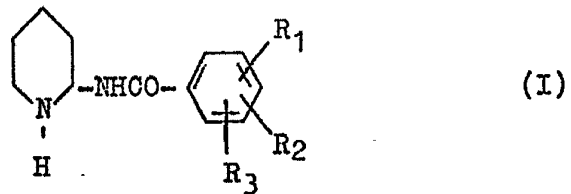
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También



se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Japón, con fecha 30 de junio de 1969, bajo el número Sho 44-51651, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios

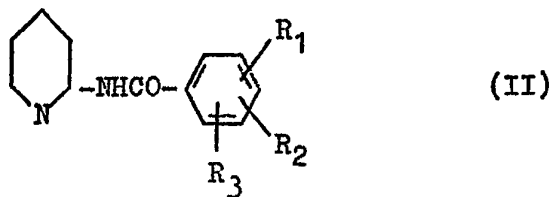
5. Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOPIPERIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

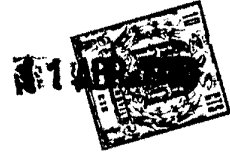
10. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de aminopiperidina, de fórmula:



en la que cada una de R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno o alcoxi inferior, que pueden intercambiarse independientemente, y el radical de benzamida sustituida se une a las

15. posiciones 2, 3 ó 4 del núcleo de piperidina, caracterizado porque comprende hidrogenar un compuesto de fórmula:





en la que los radicales R_1 , R_2 y R_3 y la posición del radical de benzamida sustituida en el nucleo de piperidina se definen como anteriormente.

5. 2^a.- Procedimiento para la preparación de derivados de aminopiperidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid
KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

11 ABR. 1970

A. GOMEZ ACEBO Y NOGUEI
Firmado: F. Hernández Ruiz