

378466

PATENTE DE INVENCION

Clase	607	AGI
Subclase	d	K

Ref: 1297/II

378466



11 ABR. 1970

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de derivados de aminopiperidina.

=====

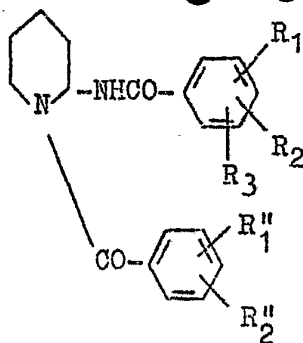
Solicitante: KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa, residente en No.5, 2-chome, Kanda Surugadai, Chiyo-da-ku, Tokyo, Japón.

=====

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

POOR QUALITY

378466

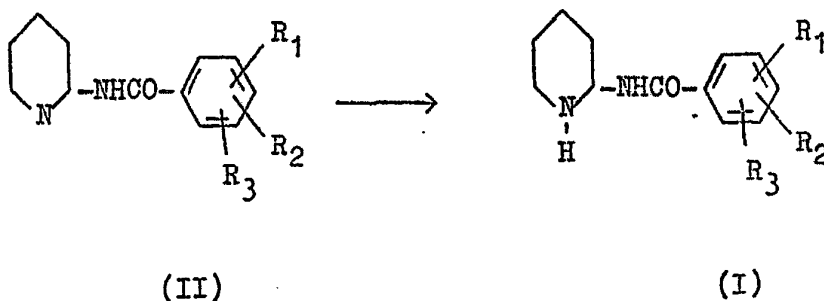


(IV)

5. en la que el radical de benzamida sustituida se une en las posiciones 2,3 ó 4 en el nucleo de piperidina, y cada R_1 , R_2 y R_3 es hidrógeno o alcoxi inferior que pueden cambiarse independientemente; R'_1 y R'_2 del radical benzoilo sustituido que se encuentra unido al átomo de nitrógeno del nucleo de piperidina son hidrógeno o un radical amino y al menos una de R'_1 y R'_2 significa un radical nitro.

10. Los compuestos de esta invención pueden prepararse de acuerdo con los dos siguientes esquemas de procedimiento:

Procedimiento I:



en donde R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente y la posición del radical de benzamida sustituida en la piri-



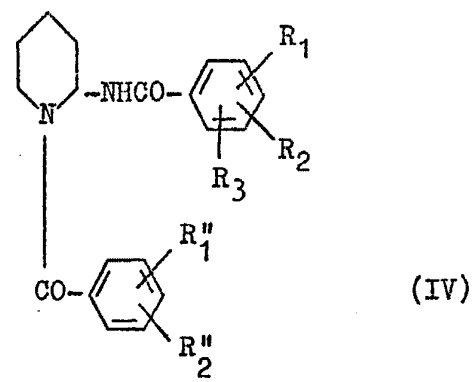
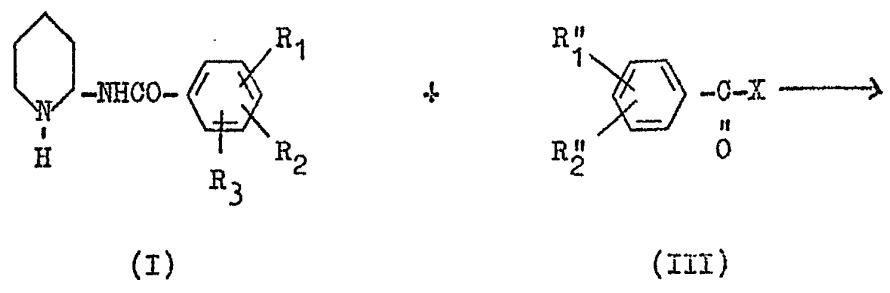
dina o piperidina es como anteriormente se ha indicado.

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

El compuesto (I) puede prepararse por hidrogenación de (II)

5.

Procedimiento II:



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 representa un átomo de halógeno.

10.

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

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

15.



5. En el procedimiento (I), 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 de un catalizador de óxido de platino a una presión de hidrógeno de 6 atm. a temperatura ambiente.

10. En el procedimiento II, 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.

15. A causa de una nueva investigación sobre úlceras gástricas, salió a la luz la presente invención para remediar 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 úlceras de Shay o úlceras de tensión, etc., han demostrado poseer una actividad curativa sobre úlceras crónicas.

20. Sin embargo, las drogas inhibitorias de la secreción gástrica o depresivas del sistema nervioso central no son apropiadas para remediar úlceras gástricas del hombre, por existir diferencias histológicas entre úlceras crónicas de personas y úlceras agudas de úlceras gástricas inexperimentales.

25. Por consiguiente, nosotros producimos úlceras gástricas experimentales mediante un método de fijación de cortisona [Umehara et. al. J. Therap. 47, 397 (1965)] que revelan microscópicamente, de forma completa, una se-

30.



- mejanza a las úlceras gástricas humanas y a las úlceras gástricas experimentales histológicamente evaluadas por 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.
5. Mediante 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.
- 10.

Después de 25 ó 30 días de úlcera, se efectuó el análisis del proceso de curado de la úlcera, en función del grado de curado (A), la mucosa regenerada (B), la proliferación de fibras de colágeno (C) y el curado total $(T.C = \frac{A + B + C}{3})$.

15.

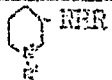
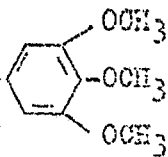

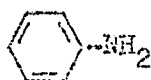
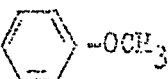

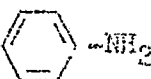
- Según los resultados del ensayo de selección, hemos encontrado que los compuestos que poseen actividad curativa para las citadas úlceras son derivados de aminopiperidina. Estos resultados se encuentran resumidos en la tabla I, y el compuesto representativo de ensayo, por ejemplo, 1-(p-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)-piperidina, se comparó con el control positivo, oximetolona, resumiéndose los resultados en la tabla II.
- 20.
- 25.

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.

- 6 378466



T A B L A I

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

POOR
QUALITY

Número de registro	Vía	Dosis mg/kg	Compuesto		No.
			R ¹	R	
21	p.o.	20			3.
20	p.o.	20			4.
20	p.o.	20			5.
20	p.o.	15			6.
20	p.o.	20			7.

TABLE I (continued)

7-378466-1 ABR 1970



Compuesto No.	Índice 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: A de compuesto de ensayo,
A de control

Bt/Bc: B de compuesto de ensayo
B de control

Ct/Cc: C de compuesto de ensayo
C de control

T.Ct/T.Cc: T.C. de compuesto de ensayo
T.C. de control



Tratamiento	Dosis mg/ kg/ dia	Via	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- nitroxi-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	65,8	1,4	42,0	2,3	56,1	1,9

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

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

C: Grado de proliferación de fibras de colágeno;

T.C: Índice de curado total.

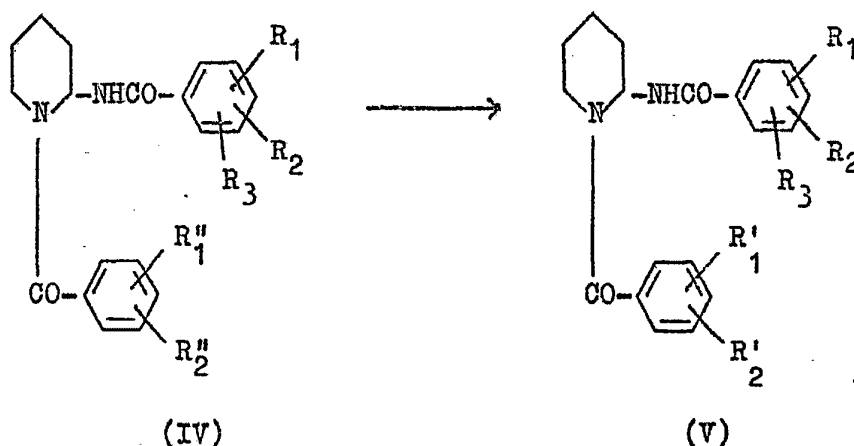
**POOR
QUALITY**



11 ABR 1977

Los nuevos compuestos útiles descritos en la tabla I, que exhiben efecto terapéutico para úlceras gástricas experimentales, pueden prepararse a partir del compuesto (IV) de esta invención, según el siguiente esquema:

5.



en donde $R_1, R_2, R_3, R''_1, R''_2, R'_1, R'_2$ de (IV) y (V) y la posición del radical de benzamida sustituida se definen como anteriormente.

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

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

En el compuesto (V) puede prepararse mediante hidrogenación de (IV).

15.

En el procedimiento anterior 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.

20.



EJEMPLO 1

1-(p-nitrobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)-
piperidina.

5. Una solución de cloruro de p-nitrobenzoilo (5,6 g) en acetonitrilo (3 ml), se añadió gradualmente a una solución de hidrocloreuro de 3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina (9,9 g) en (40 ml) que contenía NaHCO_3 (6,3 g) con fuerte agitación, bajo enfriamiento con un baño de hielo. Durante la adición, se separó el producto bruto.
10. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró el producto, se lavó con agua y se recristalizó en alcohol isopropílico para dar 1-(p-nitrobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina en forma de agujas incoloras, P.f. 121-124°C. Rendimiento 80 %.

15. Análisis:

Calculado para: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 57,26; H, 5,96; N, 9,11

Encontrado: C, 57,21; H, 5,90; N, 9,10

EJEMPLO 2

1-(m-nitrobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)pi-
peridina.

20.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La recristalización en alcohol isopropílico y agua rindió 98 % de agujas. P.f. 97-100°C.

25. Análisis:

Calculado para: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 57,26; H, 5,90; N, 9,11

Encontrado: C, 57,61; H, 6,14; N, 9,18

EJEMPLO 3

1-(p-nitrobenzoil)-3-(p-metoxibenzamida)piperidina.

30. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento



descrito en el ejemplo 1. La recristalización en acetoniitrilo rindió 66 % de agujas. P.f. 186-188°C.

Análisis:

Calculado para: $C_{20}H_{21}O_5N_3$: C, 62,65; H, 5,52; N, 10,96

5. Encontrado: C, 62,40; H, 5,59; N, 11,31

EJEMPLO 4

1-(p-nitrobenzoil)-2-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

10. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La recristalización en acetoniitrilo rindió 70 % de placas. P.f. 205-208°C.

Análisis:

Calculado para: $C_{22}H_{25}O_7N_3$: C, 59,58; H, 5,68; N, 9,48

Encontrado: C, 59,79; H, 5,85; N, 9,77

15. EJEMPLO 5

1-(m-nitrobenzoil)-3-(p-metoxibenzamida)piperidina.

20. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, La recristalización en acetoniitrilo rindió 61,5 % de agujas. P.f. 128-131°C.

Análisis:

Calculado para: $C_{22}H_{24}O_9N_4$: C, 54,09; H, 4,95; N, 11,47

Encontrado: C, 53,59; H, 5,16; N, 11,14

EJEMPLO 6

25. 1-(p-nitrobenzoil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La recristalización en acetoniitrilo rindió 79 % de agujas. P.f. 160-162°C.



Análisis:

Calculado para: $C_{22}H_{25}O_7N_3 \cdot H_2O$: C, 57,26; H, 5,90

Encontrado: C, 57,64; H, 5,79.

EJEMPLO 7.

- 5. 1-(3,5-dinitrobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1. La recrystalización en acetonitrilo rindió 65 % de agujas; p.f. 128-131° C.

- 10. Análisis:

Calculado para: $C_{22}H_{24}O_9N_4$: N, 11,47

Encontrado: N, 11,14

EJEMPLO 8

- 15. 1-(p-nitrobenzoil)-3-(3,5-dimetoxibenzamida)piperidina.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1. La recrystalización en acetonitrilo rindió 73 % de prismas; P.f. 214-216° C.

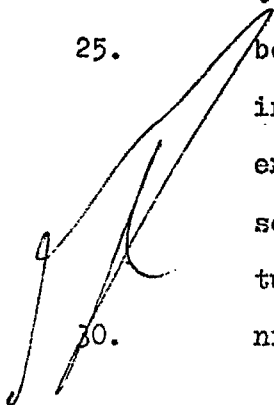
Análisis:

- 20. Calculado para: $C_{21}H_{23}O_6N_3$: N, 10,16

Encontrado: N, 10,21

- N O T A -

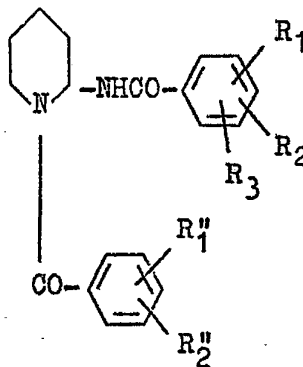
- 25. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Japón, con fecha 30 de junio de 1969, bajo el número Sho 44-51651, acogiéndose por





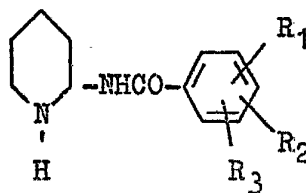
lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PRO
 5. CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOPIPERIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

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



(IV)

10. en la que cada una de R₁, R₂ y R₃ es hidrógeno o alcoxi inferior, que pueden intercambiarse independientemente, y el radical de benzamida sustituida se une a las posiciones 2, 3 ó 4 del nucleo de piperidina, y R'₁ y R'₂ son hidrógeno o un radical nitro y por lo menos una de R'₁ y R'₂ representa un radical nitro, caracterizado porque
 15. comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

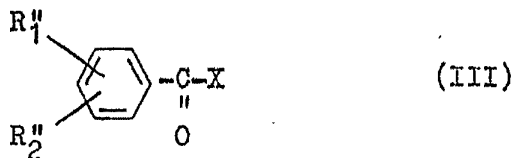


(I)

11 ABR



o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismo, con un compuesto de fórmula:



5. en las que R₁, R₂ y R₃ y la posición del radical de benzamida sustituida se definen como anteriormente, R₁'' y R₂'' son hidrógeno o un radical nitro y por lo menos una de R₁'' y R₂'' representa un radical nitro, significando X un átomo de halógeno.

10. 2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de aminopiperidina, tal y como queda suatenciálmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

11 ABR 1970

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

A. GOMEZ ACEBO Y MODELL
Firmado: F. Hernández