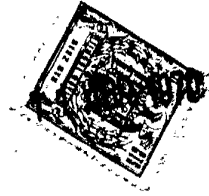


378467

378467

PATENTE DE INVENCION	
Clase	AG
Subclase	d K
Ref:	1297/III



Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de derivados de aminopiperidina.

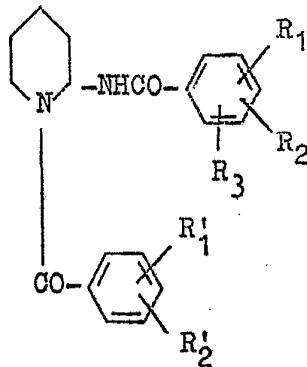
=====

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

=====

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

378467

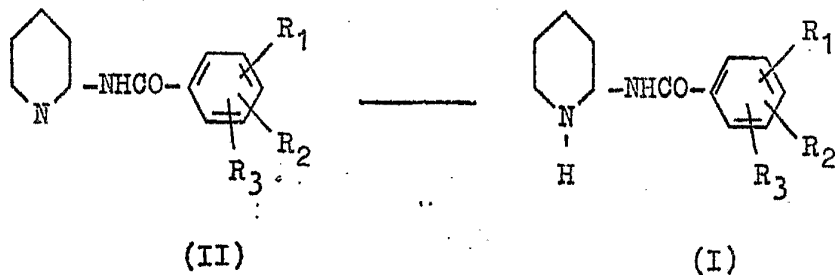


(V)

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 amino.

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

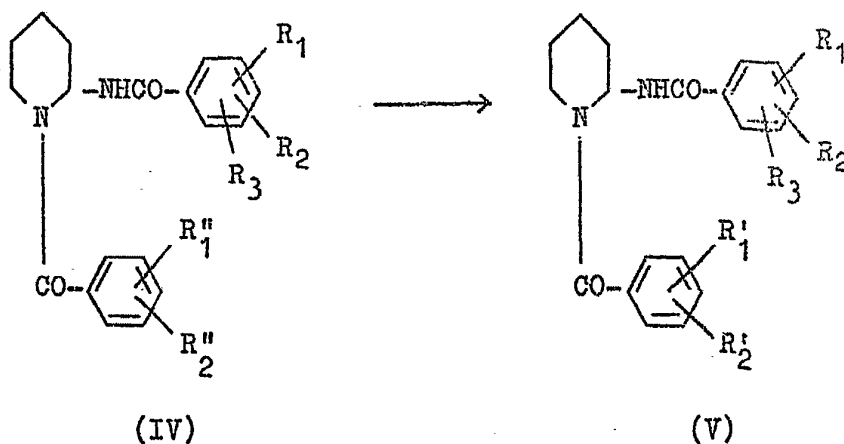
Procedimiento I:



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



Procedimiento III:



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

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

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

10. 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.

15. 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.

20.



378467

- En el procedimiento III, 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.
- 5.

- 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.
- 10.

- 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 experimentales.
- 15.
- 20.

- 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 semejanza 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
- 25.
- 30.



5. peso corporal durante 7 días después de la operación. 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 (ejemplo 12), se comparó con el control positivo, oximetolona, resumiéndose los resultados en la tabla II.


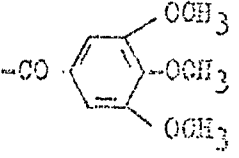
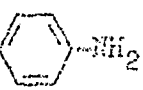

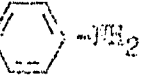
20. La 1-(p-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)-piperidina fué mucho mejor que la oximetolona en lo que respecta al grado de curado, mucosa regenerada y proliferación de fibras de colágeno.

POOR
QUALITY

378467



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

No.	Compuesto			Dosis mg/kg/día	Vía	Ejemplos de administración
	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

TABLE I (continued)

378467



378467



Compuesto No.	Índice de úlceras (%)							
	A	At Ao	B	Bt Bc	C	Ot Cc	T.O.	T.Ot T.Oc
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.O:

Índice de curado total; At/Ao: $\frac{A \text{ de compuesto de ensayo}}{A \text{ de control}}$

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

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

T.Ot/T.Oc: $\frac{T.O. \text{ de compuesto de ensayo}}{T.O. \text{ de control}}$

378467

TABLE 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- benzoi2)-3- (3,4,5-tri- nctoxi-ben- zenida)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: $\frac{A \text{ de compuesto de ensayo}}{A \text{ de control}}$

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

378467



Sin embargo, antes de que cualquiera de los compuestos de esta invención puedan utilizarse en medicina, los mismos deberán elaborarse con preferencia en composiciones farmacéuticas mediante asociación con vehículos farmacéuticamente adecuados.

5.

El término "farmacéutico" se emplea en la presente memoria para excluir cualquier posibilidad de que la naturaleza del vehículo, considerado desde luego en relación con la vía en la cual se intenta administrar la composición, pueda ser perjudicial en vez de producir un efecto beneficioso. La elección de un modo adecuado de presentación, junto con un vehículo apropiado, se supone que cae dentro de la competencia de aquellos acostumbrados a la preparación de formulaciones farmacéuticas.

10.

15.

Por consiguiente, en otro aspecto adicional, esta invención proporciona unas composiciones farmacéuticas que contienen uno o más derivados de aminopiperidina de fórmula general (I), en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20.

Las composiciones de la presente invención, pueden administrarse oralmente, perlinguálmente, transcutáneamente, y con respecto a estos modos, el "vehículo farmacéutico" consiste preferiblemente en:

25.

a) El excipiente ingerible de una tableta, revestida, tableta sublinguales o píldora; el recipiente ingerible de una cápsula o sello; el vehículo sólido pulverulento e ingerible de un polvo; o el medio líquido ingerible de un jarabe, solución, suspensión o elixir.

30.

b) Un medio de solución o suspensión líquido, in-

378467



yectable y estéril.

Si bien los modos de presentación anteriormente indicados representan los más convenientes para ser empleados, los mismos no deberán agotar todas las posibilidades.

5.

Los compuestos de esta invención se administrarán con preferencia en forma de tabletas y de suspensiones o soluciones inyectables dispuestas en ampollas de una sola dosis o en viales de múltiples dosis.

10.

Aunque las dosis de ingrediente farmacológicamente activo dependerán en cierto grado de la vía de administración a emplear y del compuesto o compuestos particulares administrados, no obstante puede establecerse una dosis diaria útil para un adulto dentro de la escala de 50 a 150 mg.

15.

EJEMPLO 1

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

20.

Una solución de 1-(p-nitrobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina (1,5 g) en etanol (100 ml), se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente sobre un catalizador de óxido de platino (0,05 g). La absorción de hidrógeno se completó en 2-3 horas y la mezcla de reacción se filtró del catalizador, el filtrado se concentró en vacío para dar el aceite al que se añadió agua, obteniéndose el sólido blanco. La recristalización en alcohol isopropílico y agua rindió 1-(p-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina en forma de agujas incoloras. P.f. 125-127°C.

25.

30.

Análisis:



- 13 3784617 ABR. 1970

Calculado para $C_{22}H_{27}O_5N_3 \cdot H_2O$: C, 61,24; H, 6,77; N, 9,74
Encontrado: C, 61,24; H, 6,59; N, 9,69

EJEMPLO 2

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

5. Una solución de 1-(p-nitrobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina (5 g) en etanol (30 ml), se hidrogenó en presencia de Ni Raney (5 g) a 40-70°C y a una presión inicial de 47 atm. La mezcla de reacción
10. se trató por el método del ejemplo 1 para dar agujas incoloras. P.f. 125-127°C.

EJEMPLO 3

1-(p-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)pi-
peridina.

15. Una solución de 1-(p-nitrobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina (5 g) en etanol (80 ml), se hidrogenó en presencia de paladio-carbón al 10 % (0,5 g) a presión atmosférica y temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató por el método del ejemplo 1 para
20. dar agujas incoloras. P.f. 125-127°C.

EJEMPLO 4

1-(p-aminobenzoil)-2-(3,4,5-trimetoxibenzamida)pi-
peridina.

25. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1 a 3. La recristalización en dimetilformamida y acetonitrilo rindió 77,2 % de un polvo amorfo. P.f. 214-216°C.

Análisis:

- Calculado para $C_{22}H_{27}O_5N_3 \cdot H_2O$: N, 10,16
30. Encontrado: N, 10,42.

378467



EJEMPLO 5

1-(m-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)-
piperidina.

5. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1-3. La recristalización en dimetilformamida y agua rindió 82 % de placas. P.f. 219-220,5°C.

Análisis:

- Calculado para $C_{22}H_{27}O_5N_3$: C, 63,90; H, 6,58; N, 10,16
10. Encontrado: C, 63,87; H, 6,60; N, 10,18

EJEMPLO 6

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

15. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1-3. La recristalización en alcohol isopropílico rindió 72 % de un polvo amorfo. P.f. 164-167°C.

Análisis:

- Calculado para $C_{22}H_{28}O_5N_4 \cdot H_2O$: C, 59,18; H, 6,77; N, 12,55
20. Encontrado: C, 59,42; H, 6,66; N, 12,63

EJEMPLO 7

1-(o-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina.

25. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1-3. La recristalización en dimetilformamida rindió 71,5 % de un polvo amorfo. P.f. 172-175°C.

Análisis:

- Calculado para $C_{22}H_{27}O_5N_3$: C, 63,90; H, 6,58; N, 10,16
30. Encontrado: C, 63,77; H, 6,66; N, 9,94

378467



EJEMPLO 8

1-(p-aminobenzoil)-3-(p-metoxibenzamida)piperidi-
na.

5. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimien-
to descrito en los ejemplos 1-3. La recristalización en
acetonitrilo rindió 70 % de placas. P.f. 225-227,5^oC.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{23}O_3N_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 66,28; H, 6,68

Encontrado: C, 66,37; H, 6,75

10. EJEMPLO 9

1-(p-aminobenzoil)-3-(3,5-dimetoxibenzamida)pipe-
ridina.

15. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimien-
to descrito en los ejemplos 1-3. La recristalización en
acetonitrilo rindió 74 % de placas. P.f. 197,5-200^oC.

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{25}O_4N_3$: C, 65,78; H, 6,57; N, 10,96

Encontrado: C, 65,64; H, 6,47; N, 11,02

EJEMPLO 10

20. 1-(p-aminobenzoil)-3-(3,4,5-trimetoxibenzamida)pi-
peridina.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimien-
to descrito en el ejemplo 1-3. La recristalización en
etanol e isopropanol rindió 88 % de agujas. P.f. 185-187^oC

25. Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{27}O_5N_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 57,57; H, 6,26; N, 9,15

Encontrado: C, 57,43; H, 6,37; N, 8,91

EJEMPLO 11

30. 1-(p-aminobenzoil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzamida)pi-
peridina.



Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1-3. La recrystalización en acetonitrilo rindió 76,7 % de placas. P.f. 209-211°C.

Análisis:

- 5. Calculado para $C_{22}H_{27}O_5N_3$: C, 63,90; H, 6,58; N, 10,16
- Encontrado: C, 63,71; H, 6,60; N, 10,36

EJEMPLO 12

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

- 10. Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1-3. La recrystalización en acetonitrilo rindió 94 % de placas. P.f. 230-232,5°C.

Análisis:

- Calculado para $C_{20}H_{23}O_3N_3$: N, 11,89
- 15. Encontrado: N, 12,05

- N O T A -

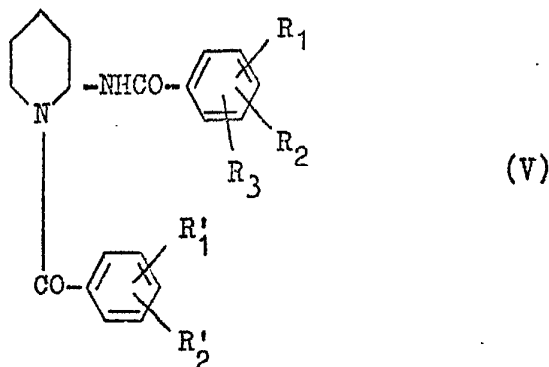
- 20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento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

- 25. 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: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOPIPERIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

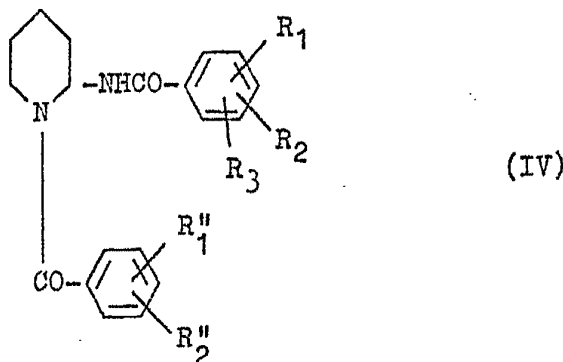
378467



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



5. 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 posiciones 2, 3 ó 4 del nucleo de piperidina, y R'_1 y R'_2 son hidrógeno o un radical amino y por lo menos una de R'_1 y R'_2 representa un radical amino, caracterizado porque comprende hidrogenar el compuesto de fórmula:



10.

en la que R_1 , R_2 , R_3 y la posición del radical de benzamida sustituida se definen como anteriormente y R''_1 y R''_2 representan hidrógeno o un radical nitro y por lo menos una de R''_1 y R''_2 significa el radical nitro



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

5. Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

11 ABR. 1970

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
Firmado: F. Hernández B.A.