

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

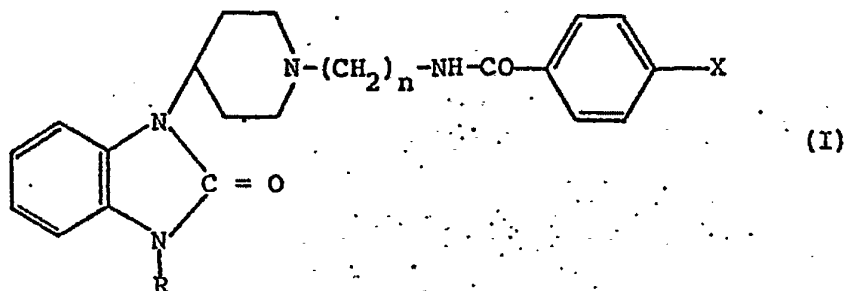
10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 451.197	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	3-9-1.976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75-27311	5-9-75	Francia
43 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS BENZAMIDAS"		
71 SOLICITANTE (S)		(1701 E)
ROUSSEL-UCLAF		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35 Bd des Invalides, 75323 Paris, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Jacques GUILLAUME y Claude DUMONT.		
73 TITULAR (S)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 63.902)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

lfg

1 El presente invento tiene por objeto un procedi-  
 miento de preparación de nuevas benzamidas que responden  
 a la fórmula general I:



15 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical  
 alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, n repre-  
 senta un número entero igual a 2 ó 3 y X representa un áto-  
 mo de hidrógeno, de flúor, de cloro o de bromo, un radical  
 metoxi, trifluorometilo, nitro o amino, así como sus sales  
 de adición con ácidos minerales u orgánicos.

20 En la fórmula I y en lo que sigue, la expresión  
 radical alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  
 designa, por ejemplo, un radical metilo, etilo o propilo.

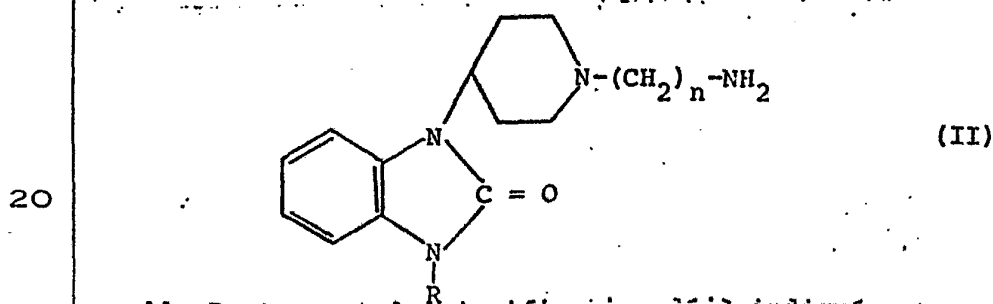
25 Las sales de adición con los ácidos minerales u  
 orgánicos pueden ser por ejemplo las sales formadas con  
 los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico,  
 sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico,  
 fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxíli-  
 co, aspártico, alcanosulfónicos, tal como el ácido metano-  
 sulfónico y arilsulfónicos tal como el ácido bencenosulfó-  
 nico.

30 Entre los productos, obtenidos por el procedi-

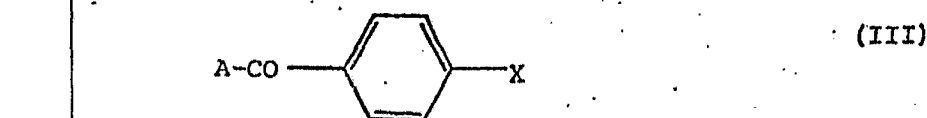
1 miento del invento, se pueden citar principalmente los que  
 responden a la fórmula general I, así como sus sales de  
 adición con los ácidos minerales u orgánicos, representando  
 R en dicha fórmula I un átomo de hidrógeno, n tiene la sig-  
 5 nificación ya indicada y X representa un átomo de flúor.

Entre estos últimos productos, se prefiere más  
 particularmente la N- $\sqrt{2}$ -(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)benzi-  
 midazolil)-1-piperidinil)-etil- $\sqrt{7}$ -4-fluorobenzamida, así co-  
 mo sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos y  
 10 principalmente el clorhidrato.

El procedimiento de preparación de las nuevas  
 benzamidas que responden a la fórmula general I anterior,  
 así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgá-  
 nicos, se caracteriza porque se hace reaccionar un produc-  
 to de fórmula II:

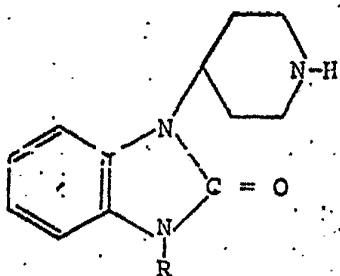


25 en la cual R y n tienen la significación ya indicada, con  
 un producto de fórmula III:



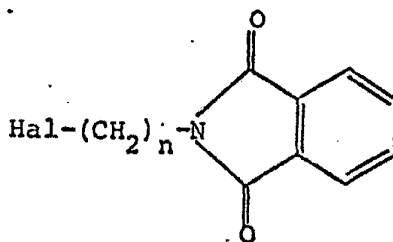
1 en la que A representa un átomo de halógeno y X tiene la  
 2 significación ya indicada, para obtener un producto de fórm-  
 3 ula I en forma de base y, si viene al caso, hacer reaccio-  
 4 nar este último con un ácido mineral u orgánico para for-  
 5 mar la sal.

El producto de fórmula II, en la que R y n tienen  
 la significación ya indicada, puede prepararse por un pro-  
 cedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un pro-  
 ducto de fórmula IV:



(IV)

en la que R tiene la significación ya indicada, con un ha-  
 logenuro de fórmula V:

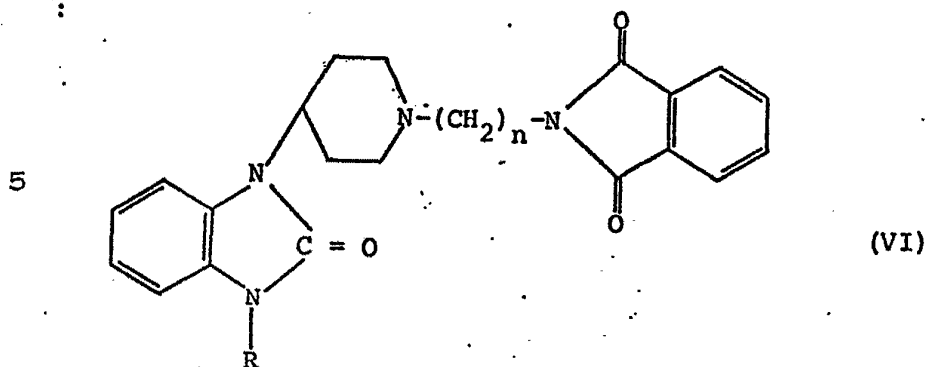


(V)

en la que Hal representa un átomo de cloro o de bromo y n  
 tiene la significación ya indicada, para obtener un pro-

30

1 ducto de fórmula VI:



10 en la que  $R$  y  $n$  tienen la significación ya indicada, se somete este último a la acción del ácido bromhídrico en medio acético, para obtener, en forma de bromhidrato, un producto de fórmula II; en la cual  $R$  y  $n$  tienen la significación ya indicada, y luego se alcaliniza para obtener dicho

15 producto de fórmula II.

Los productos, objeto del presente invento, poseen propiedades farmacológicas muy interesantes; están dotados de notables propiedades antieméticas y prácticamente desprovistos de propiedades sicótropas en los principales

20 ensayos de actividad sedativa y antisicótica.

Estas propiedades justifican la utilización, como medicamentos, de las nuevas benzamidas, tales como las definidas por la fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos derivados.

25

Entre estos medicamentos, se prefieren más particularmente las nuevas benzamidas, tales como las definidas por la fórmula I anterior, en la cual  $R$  representa un átomo de hidrógeno,  $n$  tiene la significación ya indicada y

30  $X$  representa un átomo de flúor, así como sus sales de adi-

1 ción con los ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre estos últimos medicamentos, se prefiere la N- $\overline{2}$ -(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)-1-piperidinil)etil/ $\overline{4}$ -fluorobenzamida y sus sales de adición  
5 con los ácidos farmacéuticamente aceptables y principalmente el clorhidrato.

Estos medicamentos encuentran, por ejemplo, su empleo en el tratamiento de vómitos y náuseas de cualquier origen; en los vómitos y náuseas provocados por intolerancia de medicinas, por afecciones hepatodigestivas, así como en la prevención de náuseas y vómitos.  
10

La dosis usual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección causante, puede ser, por ejemplo de 5 mg a 100 mg por día, por vía oral en el hombre.  
15

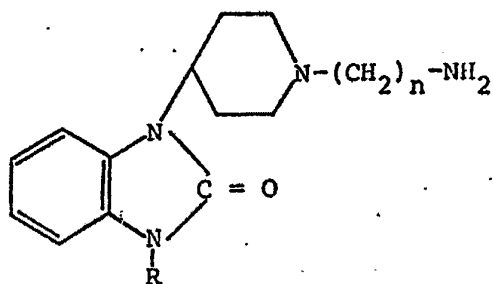
Las nuevas benzamidas de fórmula general I, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos una de dichas benzamidas o al menos una de dichas sales.  
20

Así, como medicamentos, las nuevas benzamidas que responden a la fórmula I anterior y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva o parenteral.  
25

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y se presentan en formas farmacéuticas utilizadas corrientemente en medicina humana, como por ejemplo, comprimidos, sencillos o en grageas, cáps-  
30

1 sulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones  
 inyectables; se preparan según los métodos usuales. El o  
 los principios activos pueden incorporarse en excipientes  
 habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuti-  
 5 cas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, es-  
 tearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o  
 no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados  
 parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dis-  
 persantes o emulsificantes y conservadores.

10 El procedimiento del invento permite obtener, co-  
 mo productos industriales nuevos, principalmente útiles pa-  
 ra la preparación de derivados que responden a la fórmula  
 I, los productos de la fórmula II:



20 y sus sales, en la que R y n tienen el significado ya indi-  
 cado y principalmente el dibromhidrato de la 4-[1,3-dihidro-  
 25 -2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil]-1-piperidin-etanamina.

A continuación se dan, como no limitativos, ejem-  
 plos de aplicación del invento.

30 Ejemplo 1 : N-[2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)]

1 -1-piperidinil)-etil]-4-fluorobenzamida

Se ponen en suspensión 20 g de dibromhidrato de la 4-[1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil]-1-piperidin-etanamina en 450 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro y se añaden 5 10 g de carbonato de sodio.

Se enfría con un baño de agua helada y se añade en 10 minutos 7,7 cm<sup>3</sup> de cloruro del ácido p-fluorobenzoico.

Se añaden 5 g de carbonato de sodio en pequeñas 10 porciones manteniendo una temperatura interior entre 5 y 10°C.

Se agita la suspensión 2 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre 80 cm<sup>3</sup> de agua helada, se extrae 3 veces con un litro de cloruro de metileno y una vez con 15 500 cm<sup>3</sup>. La fase orgánica se lava con agua salada, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 11 g del producto bruto que se disuelven en 350 cm<sup>3</sup> de cloroformo a reflujo. Se filtra, se concentra y se deja cristalizar. Después de una nueva cristalización 20 en dioxano, se recogen 4,4 g. de N-[2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)-1-piperidinil)-etil]-4-fluorobenzamida en forma de un sólido incoloro que funde a 242°C.

Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> = 382,446

Calculado: C % 65,95 H % 6,06 F % 4,97 N % 14,65

25 Encontrado: 65,7 6,0 4,8 14,3

El dibromhidrato de la 4-[1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil]-1-piperidin-etanamina se prepara como sigue:

30 Etapa 1: 2-[2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)-1-piperidinil)-etil]-[1H]-isoindol-1,3-[2H]-diona.

1 Se disuelven 20 g de 4-[1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-  
bencimidazolil]piperidina y 23,6 g de bromoetilftalimida en  
400 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Se calienta a 120°C y se aña-  
den 8,4 g de carbonato de sodio.

5 Se agita la suspensión 45 minutos a 120°C y se  
vierte sobre 500 cm<sup>3</sup> de agua y de hielo, se extrae con clo-  
ruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se se-  
ca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad.  
Se obtienen 50 g del producto bruto que se disuelve en ca-  
10 liente en 4 litros de metiletilcetona. Se filtra, se con-  
centra y se deja cristalizar. Después de secar, se recogen  
20,5 g de 2-[2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)-  
-1-piperidinil)etil]-[1H]-isoindol-1,3-[2H]-diona en forma  
de un sólido amarillo pálido que funde a 220°C.

15

Análisis: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> = 390,448

Calculado: C% 67,67 H% 5,68 N% 14,35

Encontrado: 67,4 5,7 14,1

20 Etapa B: Dibromhidrato de la 4-[1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-  
bencimidazolil]-1-piperidin-etanamina  
-----

Se disuelven 20 g de 2-[2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-  
-1-(2H)-bencimidazolil)-1-piperidinil)-etil]-[1H]-isoindol-  
1,3-[2H]-diona en 40 cm<sup>3</sup> de ácido bromhídrico al 48% y 40  
25 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se lleva la solución a 100°C y se  
mantiene esta temperatura durante 16 horas. Se deja enfriar  
a aproximadamente 50°C, se evapora bajo vacío el ácido  
bromhídrico y el ácido acético. Se enfría por un baño de  
hielo y se añaden, gota a gota, 35 cm<sup>3</sup> de metanol. Se dejã  
30 cristalizar, se filtra, se lava con metanol, y luego con

1 éter sulfúrico.

Después de secar bajo vacío a temperatura ambiente, se recogen 20 g de dibromhidrato de la 4-1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil-1-piperidin-etanamina en  
5 forma de cristales beige que funde a 239°C.

Ejemplo 2: Oxalato neutro de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-

10 -2-oxo-1-(2H)bencimidazolil-1-piperidinil)-etil-4-fluorobenzamida

A una solución de 5,04 g de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)bencimidazolil-1-piperidinil)-etil-4-fluorobenzamida en 500 cm<sup>3</sup> de metanol, se añade una solución de 1,65 g de ácido oxálico dihidratado en 15 cm<sup>3</sup> de metanol. Se concentra bajo vacío a 40°C y se filtra el producto bruto obtenido. Se disuelve el producto bruto obtenido (4,8 g)  
15 en etanol a reflujo, se concentra, se congela, se filtra y se lava con etanol helado.

Se recogen 4 g de oxalato neutro de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil-1-piperidinil)-etil-4-fluorobenzamida en forma de un producto incoloro que  
20 funde a 260°C.

Análisis: C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> = 854,904

Calculado: C% 61,71 H% 5,66 N% 13,1 F% 4,40

Encontrado: 61,5 5,8 12,9 4,7

25 Ejemplo 3: Clorhidrato de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-  
(2H)-bencimidazolil-1-piperidinil)-etil-4-fluorobenzamida.

Se ponen en suspensión en 20 cm<sup>3</sup> de agua, 15 g de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil-1-piperidinil)-etil-4-fluorobenzamida (obtenida en el Ejemplo  
30

1) y se añaden con agitación 25 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N. Se dejan en contacto 30 minutos y se recogen después de filtración 13,4 g de clorhidrato bruto que se disuelve en 200 cm<sup>3</sup> de isopropanol al 10% de agua.

5 Se concentra hasta 70 cm<sup>3</sup> y se deja cristalizar en el refrigerador.

Se filtra, se lava con isopropanol y con éter.

Se recogen 11 g del clorhidrato de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)-1-piperidinil)-etil/4-4-fluorobenzamida en forma de cristales incoloros. P. de F. = 245-247°C.

Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> = 418,911

Calculado: C% 60,21 H% 5,77 Cl% 8,46 F% 4,54 N% 13,37

Encontrado: 59,9 5,8 8,2 4,2 13,2

15

Ejemplo 4:

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula:

- 20 - Clorhidrato de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)-1-piperidinil)-etil/4-4-fluorobenzamida .... 10 mg  
 - Excipiente c.s. para un comprimido terminado a..... 10mg  
 (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio)

25 Ejemplo 5:

Se ha preparado una solución inyectable de fórmula:

30

- 1 - Clorhidrato de N-2-(4-(1,3-dihidro-2-oxo-1-(2H)-bencimidazolil)-1-piperidinil)-etil-4-fluorobenzamida . . . . . 10 mg;
- 5 - Excipiente acuoso c.s.p. . . . . 2 cm<sup>3</sup>

10

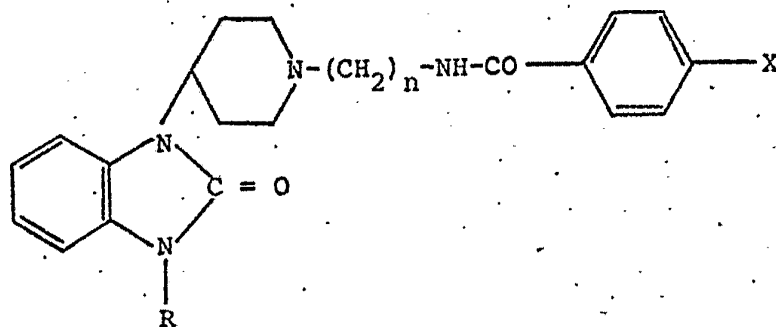
## REIVINDICACIONES

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

15 recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevas benzamidas que responden a la fórmula general I:

20



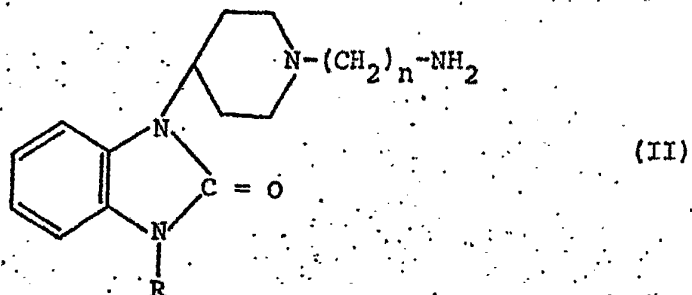
25

en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, n representa un número entero igual a 2 ó 3 y X representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical metoxi,

30

1   trifluorometilo, nitro o amino, así como sus sales de adi-  
 2   ción con los ácidos minerales u orgánicos, caracterizado  
 3   porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:

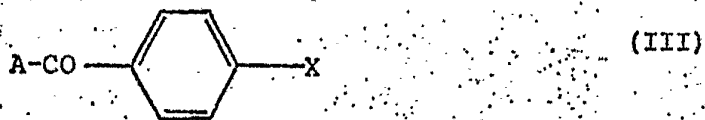
5



10

11   en la que R y n tienen la significación ya indicada, con  
 12   un producto de fórmula III:

15



20

21   en la que A representa un átomo de halógeno y X tienen la  
 22   significación ya indicada, para obtener un producto de fór-  
 23   mula I en forma de base y, si viene al caso, se hace reaccio-  
 24   nar este último con un ácido mineral u orgánico para formar  
 25   la sal.

25

26   2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 27   caracterizado porque R representa un átomo de hidrógeno, n  
 28   tiene la significación citada y X representa un átomo de  
 29   Flúor.

30   3ª.- Procedimiento de preparación de nuevas ban-

1

zamlas.

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

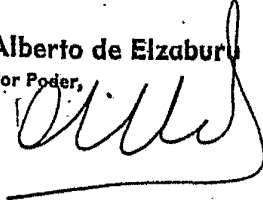
5

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

Madrid,

25. ABO. 1957

P.A. Alberto de Elizaburu  
Por Poder,



10

22087

TGG.