

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	451953	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			29-9-76		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		11662/76	23-3-76		INGLATERRA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COYD; A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE BENZAMIDA.

71	SOLICITANTE (S)
	YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

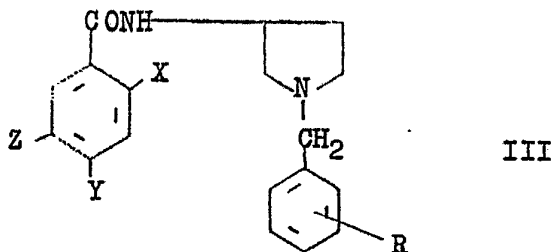
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japón.

72	INVENTOR (ES)
	KOZO TAKAHASHI; MASUO MURAKAMI; YASUMUFI HIRATA; MUTSUO TAKASHIMA; SUMIO TWANAMI; OSAMU HASEGAWA y SHINJI USUDA, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de benzamida y, más espe-
cialmente, se refiere a un procedimiento para la preparación
de los derivados de benzamida representados por la fórmu-
5 la (III)



15 donde X es un grupo alcoxi inferior; Y es un grupo mono-
o di-alquil(inferior)amino; Z es un átomo de halógeno y R
es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y sus sa-
les no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de fórmula III de esta invención son
nuevos y ejercen una actividad depresora del sistema nervio-
so central (SNC) muy intensa, en especial una actividad an-
tipsicótica muy intensa y por lo tanto se espera que sean
compuestos útiles como fuertes depresores del SNC, especial-
mente intensos antipsicóticos.

25 La terminología utilizada en esta memoria y en las
reivindicaciones es la siguiente: el término "grupo alquilo
inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ra-
mificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, entre los
que se encuentran, por ejemplo, los grupos metilo, etilo,
propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-
butilo, amilo, isoamilo y n-hexilo. El término "grupo alcoxi
inferior" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o rami-
30 ficada de 1 a 6 átomos de carbono, entre los que se encuen-

1 tran, por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, propoxi, iso-
propoxi, n-butoxi, amiloxi, n-hexiloxi, etc. Asimismo, el
término "átomo de halógeno" incluye los átomos de fluor,
cloro, bromo y yodo.

5 Son ejemplos prácticos de los compuestos preferidos
de esta invención los siguientes:

N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilamino-
benzamida,

10 N-(1-bencil-3 pirrolidinil)-5-cloro-4-dimetilamino-2-meto-
xibenzamida,

N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-dietilamino-2-metoxi-
benzamida,

N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-dimetilamino-2-etoxi-
benzamida,

15 N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-(N-etil-N-metilamino-
2-metoxibenzamida,

N-{1-(4-fluorbencil)-3-pirrolidinil}-5-cloro-4-dimetilamino-
2-metoxibenzamida,

20 N-{1-(4-clorobencil)-3-pirrolidinil}-5-cloro-4-etilamino-
2-metoxibenzamida y

N-{1-(4-clorobencil)-3-pirrolidinil}-5-cloro-4-dimetilamino-
2-metoxibenzamida.

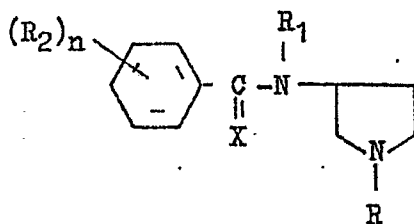
25 Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables
de los compuestos de esta invención indicados por la fórmu-
la III incluyen las sales de adición de ácidos de los mismos
con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido brom-
hídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o
un ácido orgánico como ácido cítrico, acético, láctico, tar-
tárico, succínico, fumárico, maleico, etc. y las sales de
30 amonio cuaternarias obtenidas por reacción de los compues-

1 tos y yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de metilo,
bromuro de bencilo, sulfato de dimetilo, p-toluensulfato de
metilo, ácido metanosulfónico, etc.

5 Hasta ahora, se conocen diversos compuestos que po-
seen actividad depresora del sistema nervioso central, en
especial actividad antipsicótica y, entre estos compuestos,
la clorpromazina es muy conocida y se encuentra en el merca-
do. Sin embargo, la actividad de la clorpromazina todavía
es insuficiente y, por lo tanto, es interesante el descu-
brimiento de medicamentos que posean una actividad antipsi-
cótica mejor.

10 Como los compuestos de esta invención indicados por
la fórmula III poseen intensa actividad reductora de la res-
puesta de evitación condicionada y el comportamiento estereo-
típico inducido por la apomorfina, presentan una actividad
15 depresora del sistema nervioso central muy intensa, en espe-
cial actividad antipsicótica. Es decir, los compuestos de
esta invención indicados por la fórmula III son depresores
SNC muy intensos, en especial antipsicóticos. Además, los
20 compuestos de esta invención indicados por la fórmula III
también ejercen una intensa acción vasodilatadora.

25 En la patente holandesa nº 73/04557 se indica que la
N-(3-pirrolidinil-1-sustituido)benzamida y tiobenzamida des-
critas por la fórmula general



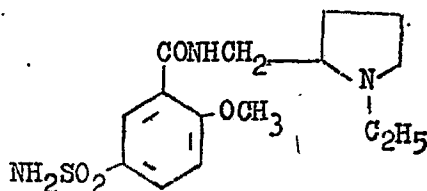
1 donde R representa un grupo alquilo, un grupo fenilo o un
grupo fenilalquilo inferior; R₁ representa un átomo de hidró-
geno, un grupo alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono
o un grupo fenilo; R₂ representa un átomo de halógeno, un
5 grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo
amino, un grupo nitro, un grupo monoalquilamino, un grupo
dialquilamino, un grupo mercaptometilo, un grupo acetamido,
un grupo sulfamoilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un
grupo benciloxi, o un grupo trifluormetilo; X representa un
10 átomo de oxígeno o de azufre y n representa un número entero
de 0 a 3, poseen una intensa actividad antiemética.

En dicha patente holandesa, cuando R en la fórmula ge-
neral anterior es un grupo bencilo, los compuestos de la fórmu-
la pueden corresponderse parcialmente, desde un punto de
15 vista teórico, con los compuestos de esta invención de fór-
mula III. Sin embargo, entre los compuestos de la fórmula
general de la patente holandesa, donde R es un grupo benci-
lo, los ejemplos prácticos descritos en la patente son sola-
mente la N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-3,4,5-trimetoxibenzami-
20 da, la N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-N-fenilbenzamida y la
N-(1-bencil-3-pirrolidinil)benzamida y estos compuestos no
están incluidos entre los compuestos de esta invención des-
critos por la fórmula III y además no existe ninguna des-
cripción práctica sobre los valores farmacológicos de estos
25 compuestos y en la memoria de la patente holandesa. Asimismo
entre los compuestos de fórmula general de la patente holan-
desa donde R₂ es un grupo mono- o di-alquilamino, los ejem-
plos prácticos descritos en la patente son solamente la N-(1-
30 ciclohexil-3-pirrolidinil)-4-dimetilaminobenzamida, N-(1-
ciclohexil-3-pirrolidinil)-N-metil-4-metilaminobenzamida y

1 N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-N-metil-4-dimetilaminobenza-
mida y estos compuestos no están incluidos entre los com-
puestos de esta invención descritos por la fórmula III.

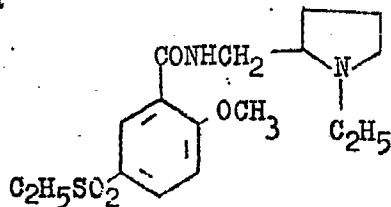
5 Es decir, los compuestos de esta invención descritos
por la fórmula III son compuestos nuevos que no están des-
critos en la patente holandesa y presentan una actividad an-
ticipsicótica notablemente intensa en comparación con la de la
N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-4-amino-5-cloro-2-metoxiben-
zamida, que se asegura que posee la actividad antiemética
10 más intensa de acuerdo con la patente holandesa y los com-
puestos de benzamida antes descritos que son ejemplos prácti-
camente descritos.

15 Asimismo, como compuesto de estructura química similar
a los de esta invención descritos por la fórmula III, la
sulpirida de fórmula



20

(patente japonesa publicada nº 23.496/69) y la sultopirida
de fórmula

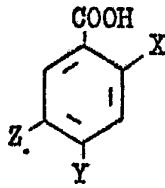


25

30 (patente japonesa publicada nº 23.496/69) son compuestos co-
nocidos. Sin embargo los compuestos de esta invención des-
critos por la fórmula III presentan una actividad antipsicó-

1 tica considerablemente más intensa que la de estos compues-
tos conocidos.

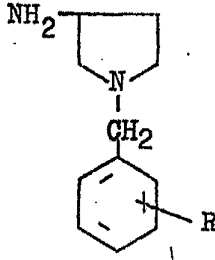
5 Los compuestos de esta invención representados por la
fórmula III pueden ser preparados por reacción del ácido
benzoico de fórmula I



I

10

donde X, Y y Z tienen los mismos significados que en la fór-
mula III, o un derivado reactivo del mismo, con la amina de
fórmula II



II

15

20

donde R tiene el mismo significado que en la fórmula III.

25

Como derivados reactivos del ácido benzoico representa-
dos por la fórmula I, podemos citar los haluros de ácido co-
mo cloruro, bromuro, etc.; los azidas; los ésteres como és-
ter metílico, etílico, p-nitrofenílico, p-clorofenílico,
etc.; un anhídrido simétrico; un anhídrido mixto tal como
el anhídrido mixto de alquilcarbonato preparado por reacción
del ácido benzoico de fórmula I con un halocarbonato de al-
quilo (v.g. clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de eti-
lo y bromocarbonato de etilo) y un anhídrido mixto prepara-
do por reacción del ácido benzoico indicado en la fórmula I

30

1 con un ácido (v.g. ácido alquilsulfónico, ácido alquilsulfuroso y ácido sulfúrico) o uno de sus derivados reactivos;
y una amida activa tal como la imidazolida o la pirrolidida
5 preparadas por reacción del ácido benzoico de fórmula I con
N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tienildiimidazol o N,N'-carbonildipirrol y una 2,4-dimetilpirazolidina preparada por reacción
de la hidrazida del ácido benzoico indicado en la fórmula I con acetilacetona.

10 La reacción para la producción de los compuestos de este invento se lleva a cabo en la práctica condensando el ácido benzoico de fórmula I o un derivado reactivo del mismo con una cantidad equimolecular o en exceso de la amina de fórmula II.

15 Cuando el ácido benzoico de fórmula I es un ácido carboxílico libre, puede reaccionar con la amina de fórmula II a la temperatura ambiente o calentando en un disolvente inerte, en presencia de un agente de condensación como N,N'-dicyclohexilcarbodiimida, tetracloruro de titanio o un haluro de fósforo (v.g. tricloruro de fósforo, oxícloruro de fósforo,
20 clorofosfito de dietilo, clorofosfito de o-fenileno y diclorofosfito de etilo). Además, los compuestos de esta invención también pueden producirse por reacción preliminar de la amina de fórmula II con el haluro de fósforo en un disolvente inerte y después reacción del producto así obtenido
25 con el ácido benzoico de fórmula I. Por ejemplo, en el caso de utilizar tricloruro de fósforo como haluro de fósforo, la amina de fórmula II se hace reaccionar primero con alrededor de medio mol de tricloruro de fósforo en un disolvente inerte, enfriando o a la temperatura ambiente, en presencia
30 de una base terciaria como trietilamina, piridina, N,N-dime-

1 tilanilina, etc. y después se hace reaccionar el producto así
obtenido con el ácido benzoico de fórmula I en un disolvente
inerte, a la temperatura ambiente o calentando, preferible-
mente a reflujo.

5 Cuando se emplea un haluro de ácido como derivado
reactivo del ácido benzoico de fórmula I, la reacción se lle-
va a cabo habitualmente en agua, enfriando y a la temperatu-
ra ambiente, en presencia de un álcali como hidróxido sódico,
hidróxido potásico, etc. o en un disolvente inerte, enfrian-
do o a la temperatura ambiente, en presencia de una base ter-
10 ciaria como trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.
Cuando se emplea una azida como derivado reactivo del ácido
benzoico de fórmula I, la reacción se lleva a cabo habitual-
mente en agua, enfriando o a la temperatura ambiente, en pre-
15 sencia de un álcali como hidróxido sódico, hidróxido potásico,
etc. Cuando se emplea un éster como derivado reactivo del áci-
do benzoico de fórmula I, la reacción se efectúa habitualmen-
te en un disolvente inerte, a la temperatura ambiente o ca-
lentando, preferiblemente a reflujo, Cuando se emplea un anhí-
20 drido simétrico o un anhídrido mixto, tal como un anhídrido
mixto de un alquilcarbonato como derivado reactivo del ácido
benzoico de fórmula I, la reacción se lleva a cabo habitualmen-
te en un disolvente inerte, a la temperatura ambiente o ca-
lentando, si es necesario en presencia de una base terciaria
25 como trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc. Asimis-
mo, cuando se emplea una amida activa como derivado reactivo
del ácido benzoico de fórmula I, la reacción se lleva a cabo
habitualmente en un disolvente inerte, a la temperatura am-
biente o calentando. Además, en estas reacciones, el derivado
30 reactivo del ácido benzoico de fórmula I puede reaccionar si

1 se desea con la amina de fórmula II sin ser aislado de la
mezcla de reacción.

5 El disolvente inerte empleado en la reacción de esta
invención es un disolvente orgánico inerte que no participa
en la reacción y son ejemplos preferidos del disolvente or-
gánico inerte el benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol,
isopropanol, éter, dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo,
diclorometano, dicloroetano, etc. Pueden seleccionarse apro-
piadamente según la naturaleza del derivado reactivo emplea-
do.

10 Los compuestos de esta invención de fórmula III así
preparados pueden ser aislados y purificados mediante una
operación química normal como extracción, recristalización,
cromatografía en columna, etc.

15 En el siguiente Experimento I, los compuestos de esta
invención se comparan con la clorpromazina que es un antipsi-
cótico típico y con otros compuestos similares de estructu-
ra conocida, experimentando sobre la actividad reductora del
comportamiento estereotípico inducido por la apomorfin.

20 Experimento I

a) administración subcutánea

25 De acuerdo con el método de Janssen y colaboradores
(Arzneim. Forsch., 15, 104 (1965)), unas ratas macho de la
variedad Wistar, de 200-250 g) se introducen en jaulas indi-
viduales de observación, se administra subcutáneamente una
muestra de ensayo a la rata y, al cabo de 30 minutos, tam-
bién se administra intravenosamente a la rata 1,25 mg/kg de
apomorfin. Al cabo de 5, 10 y 20 minutos desde la última
30 administración, se observa en todos los casos los síntomas
del comportamiento estereotípico inducido por la apomorfin.

1 Después, a partir de la relación entre el grado de inhibición y la cantidad de muestra de ensayo utilizada, se determina la DE_{50} cuyo resultado se encuentran en la Tabla I.

b) administración oral

5 Siguiendo el método de Janssen y colaboradores (Arzneim. Forsch., 15, 104 (1965)), se introducen unas ratas macho de la variedad Wistar, de 200-250 g, en jaulas de observación individuales, se administra una muestra de ensayo por vía oral a cada rata y al cabo de 1 hora también se administra intravenosamente a la rata 1,25 mg/kg de apomorfina. Al cabo de 5, 10 y 20 minutos desde la última administración, se observan en todos los casos los síntomas del comportamiento estereotípico inducido por la apomorfina. Después, a partir de la relación entre el grado de inhibición y la cantidad de muestra de ensayo utilizada, se determina la DE_{50} , cuyos valores se encuentran en la Tabla I.

TABLA I

Muestra de ensayo	a) S.C.	b) P.O.
<u>Compuesto conocido</u>	<u>DE_{50} (mg/kg)</u>	<u>DE_{50} (mg/kg)</u>
Clorpromazina	2,5	5,5
Sulpirida	>100	-
Sultopirida	18	30
N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida	1,8	10
N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-3,4,5-trimetoxibenzamida	>10	-
N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-4-dimetilaminobenzamida	>30	-
N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-N-metil-4-metilaminobenzamida	10	-

1 ción, a partir de la relación entre el grado de inhibición
de la respuesta de evitación y la cantidad de muestra de en-
sayo utilizada, se determina la DE_{50} . Además se aplica a las
5 ratas, 20 veces al día durante 6 días, el adiestramiento
que consiste en aplicar un estímulo eléctrico (corriente al-
terna, 40 voltios) como estímulo no condicionado procedente
de una rejilla del piso de la jaula, durante 5 segundos como
máximo y se utilizan en el experimento las ratas que presen-
tan un grado de respuesta de evitación superior al 80 %. Los
10 resultados se encuentran en la Tabla II.

TABLA II

Muestra de ensayo	<u>DE_{50} (ng/kg)</u>
Clorpromazina	0,8
15 N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-2- metoxi-4-metilaminobenzamida	0,005
N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4- dimetilamino-2-metoxibenzamida	0,07

20 Como se deduce claramente de los resultados mostrados
en la Tabla anterior, los compuestos de este invento poseen
una intensa actividad reductora de la respuesta de evita-
ción condicionada y por lo tanto es evidente que los compues-
tos de esta invención poseen una intensa actividad depreso-
ra del sistema nervioso central, en especial actividad anti-
psicótica.

25 Los compuestos de esta invención de fórmula III pueden
ser administrados por vía oral en forma de tabletas, cápsu-
las, polvos, jarabes, etc., o pueden ser administrados paren-
teralmente por inyección intramuscular, inyección subcutánea,
inyección intravenosa o como supositorio, etc. La dosis clí-
nica del compuesto es de 10-200 mg/día para adultos en el
30 caso de la administración oral y de 1-150 mg/día para adul-

1 tos en el caso de la administración parenteral. La dosis puede ser modificada adecuadamente de acuerdo con el estado y edad del paciente.

5 A continuación se ilustran los métodos generales de producción de los compuestos de este invento.

Método General A

10 En 10-30 ml de diclorometano se suspenden 0,005 moles del ácido benzoico de fórmula general I y después se añaden a la suspensión 0,005-0,006 moles de trietilamina para formar una solución. Esta última se enfría a una temperatura comprendida entre -10 y -40°C y, después de añadir 0,005-0,006 moles de clorocarbonato de etilo, la mezcla se agita durante 0,5-2 horas. Después se añaden a la mezcla a la misma temperatura 15 0,005-0,006 moles de la amina de fórmula II, seguido de agitación durante 2-3 horas más a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se enfría y, después de añadir a la misma 20 ml de ácido clorhídrico 0,5 o 1 N la mezcla se sacude bien. Después se separa una capa acuosa de la capa orgánica. Esta última se extrae dos veces con 10 ml 20 cada vez de agua y los extractos acuosos se combinan con la capa acuosa antes recuperada. La solución acuosa así obtenida se lava con 10 ml de diclorometano, se alcaliniza con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después se extrae 25 tres veces con 10 ml cada vez de diclorometano. Los extractos se combinan y lavan con agua, se secan y después se destila el disolvente a presión reducida. Por purificación del residuo así formado mediante recristalización o cromatografía en columna, se obtiene el derivado de benzamida de fórmula 30 III deseado o una sal del mismo.

Método General B

1 En 10-30 ml de diclorometano se suspenden 0,005 moles del ácido benzoico de fórmula I y después se añaden a la
5 suspensión 0,005-0,006 moles de trietilamina para formar una solución. Esta última se enfría a una temperatura comprendida entre -10 y -40°C y, después de añadir a la misma 0,005-0,006 moles de clorocarbonato de etilo, la mezcla se agita durante 0,5-2 horas. Después se añaden a la mezcla a la misma temperatura 0,005-0,006 moles de la amina de fórmula II,
10 seguido de agitación durante media hora y luego la mezcla se agita durante 2-3 horas más a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se lava con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después con agua y se añaden a la mezcla 20 ml de ácido clorhídrico 0,5 N agitando después bien. A continuación se separa la capa acuosa formada y la capa orgánica así recuperada se lava con agua, se seca y se destila el disolvente a presión reducida. Recristalizando los cristales así formados se obtiene el hidroclo-
15 ruro del derivado de benzamida deseado de fórmula III.

EJEMPLO 1

20 Siguiendo el método general A empleando 0,85 g de ácido 5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzoico y 0,65 g de 3-amino-1-bencilpirrolidina, se obtienen 0,8 g de N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzamida.

25 Punto de fusión: 85-86°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{26}N_3O_2Cl$:

	C %	H %	N %
Calculado :	65,02	6,76	10,83
Encontrado:	64,87	6,68	10,44

30 Espectro de masas (m/e): M^+ 387, 389.

1

EJEMPLO 2

Siguiendo el método general B, empleando 1,7 g de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-metilaminobenzoico y 1,4 g de 3-amino-1-bencilpirrolidina, se obtienen 2,1 g de hidrocloreto de N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilaminobenzamida.

5

Punto de fusión: 124-125°C

Análisis elemental para $C_{20}H_{25}N_3O_2Cl_2$:

10

	C %	H %	N %
Calculado :	58,54	6,14	10,24
Encontrado:	58,20	6,48	9,85

Espectro de masas (m/e): M^+ 373, 375

La base libre del producto, es decir, la N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilaminobenzamida, presenta un punto de fusión de 87-89°C.

15

Análisis elemental para $C_{20}H_{24}N_3O_2Cl$:

20

	C %	H %	N %
Calculado :	64,25	6,47	11,24
Encontrado:	63,89	6,53	11,09

EJEMPLO 3

Siguiendo el método general A, empleando 1,15 g de ácido 5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzoico y 0,97 g de 3-amino-1-bencilpirrolidona, se obtienen 1,7 g de N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzamida.

25

Punto de fusión: 85-86°C (recristalizado en isopropanol).

EJEMPLO 4

Siguiendo el método general A, empleando 1,29 g de ácido 5-cloro-4-dietilamino-2-metoxibenzoico y 0,97 g de 3-amino-1-bencilpirrolidona, se obtienen 0,93 g de N-(1-

30

1 bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-dietilamino-2-metoxibenza-
mida oleosa (purificada por cromatografía en columna de gel
de sílice empleando una mezcla de cloroformo, éter y meta-
nol (relación volumétrica 5:2:1) como solución eluyente).

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃):
τ : 1,86 (1H, s), 2,0 (1H, m), 2,7 (5H, m), 3,44
 (1H, s), 5,4 (1H, m), 6,08 (3H, s), 6,35 (2H, s),
 6,76 (4H, q), 7,1 (1H, m), 7,34 (2H, d), 7,7
 (2H, m), 8,3 (1H, m), 9,9 (6H, t).

10 EJEMPLO 5

 Siguiendo el método general A, empleando 1,22 g de
ácido 5-cloro-4-dimetilamino-2-etoxibenzoico y 0,97 g de
3-amino-1-bencilpirrolidina, se obtienen 1,7 g de N-(1-ben-
cila-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-dimetilamino-2-etoxibenzamida.

15 Punto de fusión: 112-113°C (dihidrocloruro, recris-
talizado de isopropanol).

 Análisis elemental para C₂₂H₂₈N₃O₂Cl.2HCl:

	C %	H %	N %
20 Calculado :	55,65	6,37	8,85
Encontrado:	54,77	6,24	8,67

EJEMPLO 6

25 Siguiendo el método general A, empleando 1,22 g de
ácido 5-cloro-4-(N-etil-N-metilamino)-2-metoxibenzoico y
0,97 g de 3-amino-1-bencilpirrolidina, se obtienen 1,31 g de
N-(1-bencil-3-pirrolidinil)-5-cloro-4-(N-etil-N-metilamino)-
2-metoxibenzamida.

 Punto de fusión: 76-77°C

 Análisis elemental para C₂₂H₂₈N₃O₂Cl:

1

	C %	H %	N %
Calculado :	65,74	7,02	10,45
Encontrado:	65,76	6,99	10,51

EJEMPLO 7

5

Siguiendo el método general A, empleando 1,15 g de ácido 5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzoico y 1,07 g de 3-amino-1-(4-fluorbencil)pirrolidina, se obtienen 0,9 g de N-{1-(4-fluorbencil)-3-pirrolidinil}-5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzamida.

10

Punto de fusión: 139-141°C (fumarato, recristalizado en isopropanol).

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}N_3O_6ClF$:

15

	C %	H %	N %
Calculado :	57,53	5,60	8,05
Encontrado:	56,85	5,55	8,10

EJEMPLO 8

20

Siguiendo el método general A, empleando 1,15 g de ácido 5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzoico y 1,16 g de 3-amino-1-(4-clorobencil)pirrolidina, se obtienen 1,1 g de N-{1-(4-clorobencil)-3-pirrolidinil}-5-cloro-4-dimetilamino-2-metoxibenzamida.

Punto de fusión: 172-173°C (fumarato, recristalizado en isopropanol).

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}N_3O_6Cl_2$:

25

	C %	H %	N %
Calculado :	55,77	5,43	7,80
Encontrado:	55,54	5,48	7,87

EJEMPLO 9

30

Siguiendo el método general A, empleando 1,00 g de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-metilaminobenzoico y 0,97 g de 3-

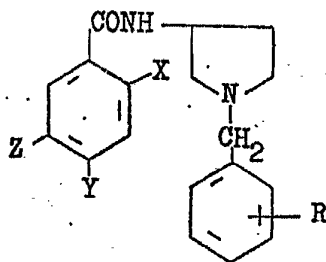
1 amino-1-bencilpirrolidina, se obtienen 1,07 g de N-(1-ben-
cil-3-pirrolidinil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilaminobenzami-
da.

5 Punto de fusión: 101-102°C (recristalizado en iso-
propanol).

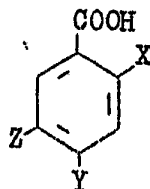
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la producción de un de-
rivado de benzamida representado por la fórmula:

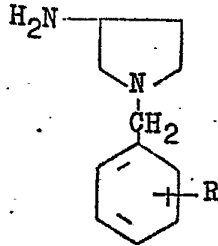


20 donde X es un grupo alcoxi inferior; Y es un grupo mono- o
di-alquil(inferior)amino; Z es un átomo de halógeno y R es
un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y sus sales
no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, cuyo procedi-
miento consiste en hacer reaccionar un ácido benzoico repre-
sentado por la fórmula:



30 donde X, Y y Z tienen el mismo significado que en la fórmu-
la anterior, o un derivado reactivo del mismo, con una ami-

na representada por la fórmula



donde R tiene el significado dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde X es un grupo metoxi, Y es un grupo dimetilamino, Z es un átomo de cloro y R es un átomo de hidrógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde X es un grupo metoxi, Y es un grupo metilamino, Z es un átomo de cloro y R es un átomo de hidrógeno.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE BENZAMIDA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

Madrid 29 de septiembre de 1976
BERNARDINO UNGRIA

P.P.

1

5

10

15

20

25

30