



10	ES	11	N.º	455731	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	8-2-1.977		

PATENTE DE INVENCION

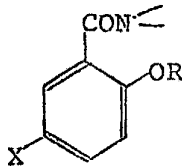
P.- 64.951
OBE 2467

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76/05372	26-2-76	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZAMIDAS DISUSTITUIDAS EN LAS POSICIONES 2 y 5".		
71 SOLICITANTE (S)		
ANDRE BUZAS y UNIVERSITE D'ORLEANS		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
25 rue Léon Mignotte, Bievres, Essonne y Orleans-la-Source, Loiret, respectivamente en Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
M. André BUZAS y M. Gilbert LAVIELLE		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

LFG

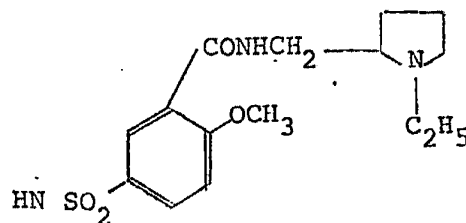
1 La presente invención concierne a un procedimiento de preparación de nuevas benzamidas 2,5-disustituidas.

Se conoce un cierto número de benzamidas sustituidas, que poseen propiedades farmacológicas y, en particular, 5 benzamidas que responden a la fórmula general siguiente:



15 donde R es un radical alcohilo ligero y donde X es un grupo de atracción, tal como SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, CF_3 o un átomo de halógeno.

Así, se conoce la sulpurida cuya fórmula es la siguiente:

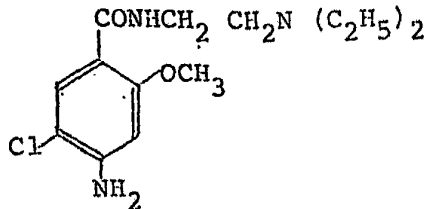


Se conoce, igualmente, la metoclopramida que responde a la fórmula

30

1

5



10

Este compuesto posee propiedades antieméticas, pero presenta como efecto secundario, una acción sedante que engendra somnolencia. Es evidente que un efecto secundario de este género constituye un inconveniente importante en numerosos casos.

15

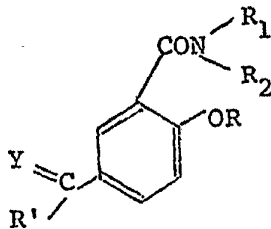
La utilización de este compuesto como medicamento está limitada, por este hecho, esencialmente a la de modificador del tracto digestivo.

20

La finalidad de la presente invención es proporcionar nuevas benzamidas 2,5-disustituidas y que presenten propiedades farmacológicas netamente más interesantes que las benzamidas especificadas anteriormente.

Según la invención, las benzamidas 2,5-disustituidas responden a la fórmula general:

25



30

1 en la cual: R es un grupo alcoholo (que posee de 1 a 5 átomos de carbono) o alilo. $N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ representa un grupo fenil-

5 piperazino, bencilpiperazino, piperonilpiperazino, dimetilaminoetilamino, dietilaminoetilamino, pirrolidinil-1 sustituido-metilamino, morfolino, piperidino, R' es un grupo alcoholo que posee de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, alfa-aminometilo o acrílico, Y es un átomo de oxígeno, un grupo oxima, éter de oxima, éster de oxima o imina.

10

Las benzamidas consideradas por la invención son preferentemente las siguientes:

N(1-etil-2-pirrolidinil-metil)butanoil-5-metoxi-2-benzamida,

15 1-piperonil, 4-(2'-metoxi-5'-butanoil-benzoil)-piperazina,

N(2-dietilaminoetil)-butanoil-5-metoxi-2-benzamida,

N(2-dietilaminoetil)-hexanoil-5-metoxi-2-benzamida,

N(2-dietilaminoetil)-benzoil-5-metoxi-2-benzamida,

20 N(1-etilpirrolidinilmetil)5(metilen-2)-butanoil-2-metoxibenzoato de metilo,

N/5'-piperidinometil-2)-butanoil-2-metoxibenzoil/7piperidina,

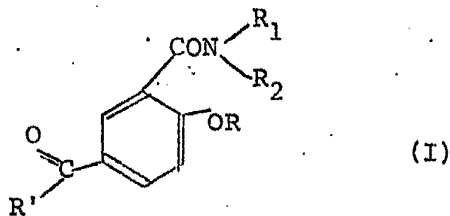
N(2-dimetilaminoetil)5(2-piperonilpiperazinometil)butanoil-2-metoxibenzamida.

25 N(2-dimetilaminoetil)5(1-hidroxiimino)-butil-2-metoxibenzamida.

Según la invención, se prepara la benzamida que responde a la fórmula general previamente citada y en la que Y es un átomo de oxígeno, bien sea:

30

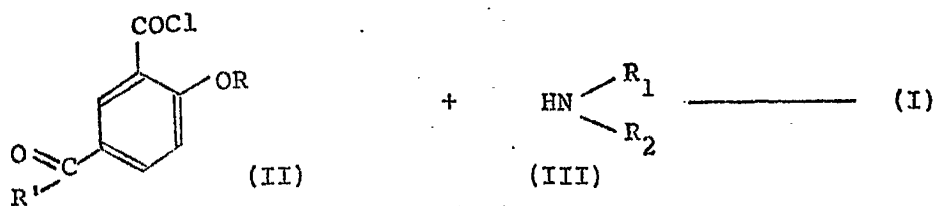
1



5

10 e partir de un compuesto intermedio de síntesis, el cloruro de ácido (II) correspondiente, que se hace reaccionar con una amina apropiada (III), según el esquema siguiente:

15



20

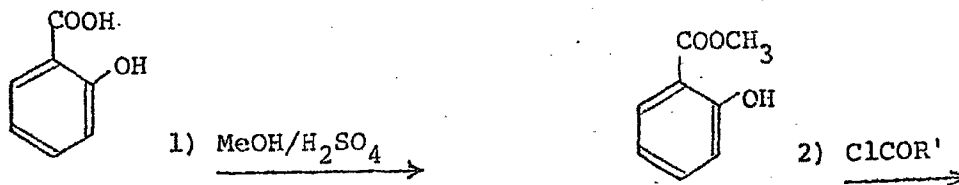
en las que R, R₁, R₂ y R responden a las definiciones publicadas en lo que precede. Los cloruros de ácidos (II) son preparados ellos mismos, según el esquema de reacción siguiente:

25

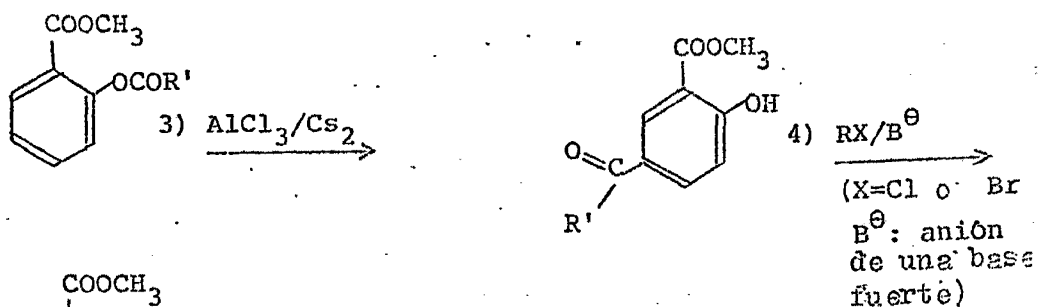
30

1

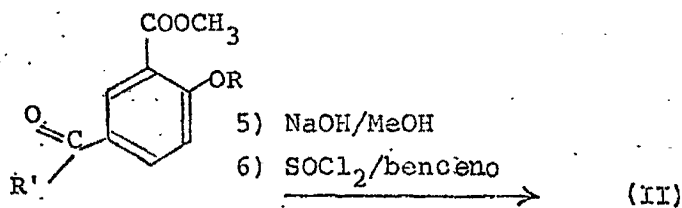
5



10



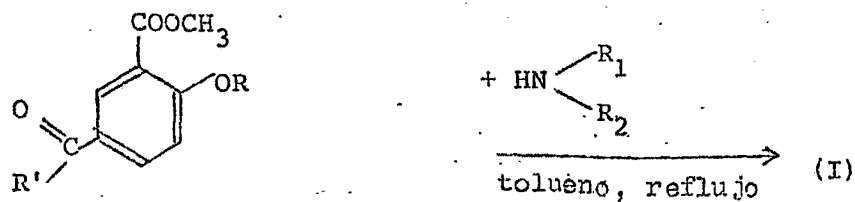
15



20

Según una versión ventajosa del procedimiento conforme a la invención, para preparar las benzamidas que responden a la fórmula (I) previamente citada, se hace reaccionar directamente la amina (III) con el éster:

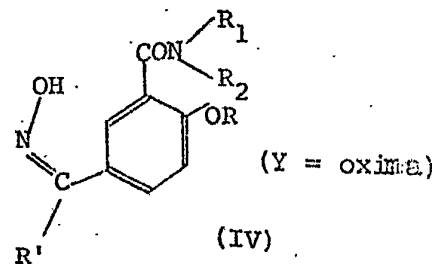
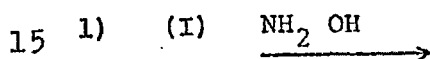
25



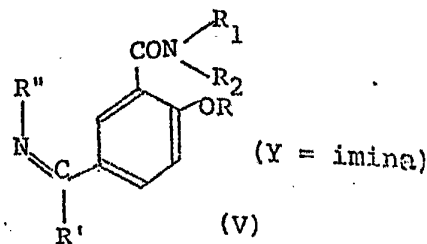
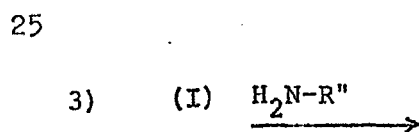
30

1 A partir de las benzamidas de la fórmula (I) se
obtienen los alcoholes correspondientes por hidrogenación
clásica.

5 Para preparar las benzamidas conforme a la inven-
ción, en las que Y es un grupo oxima, éter o éster de oxi-
ma o imina, se utiliza, como producto de partida, una ben-
zamida que responde a la fórmula general (I) previamente
citada, en la que Y es un átomo de oxígeno, y se transfor-
ma la función cetona de esta benzamida, según las reaccio-
10 nes siguientes:



20 2) A partir de la benzamida (IV) los éteres y los ésteres
de oximas, se preparan de manera clásica.

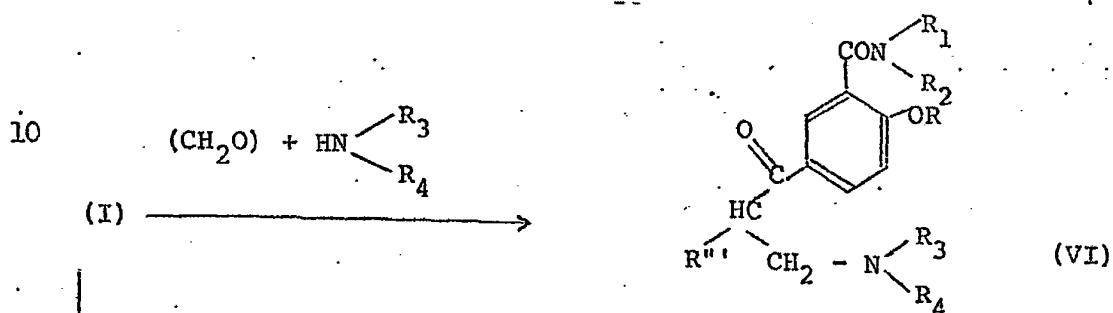


30

1 en la que R" designa un radical alcoholo.

Por reducción de las iminas (V) se pueden preparar las aminas correspondientes.

4) Mediante una reacción de Mannich, es posible transformar (I) en un derivado aminometilo del tipo (VI).

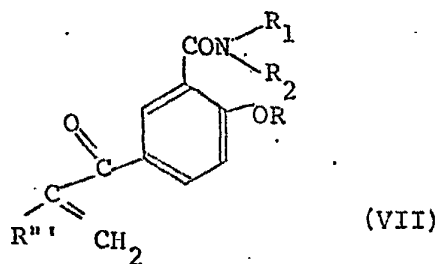


15

en la que R''', R₃ y R₄ designan radicales alcoholo.

5) La benzamida (VI), por calentamiento en medio ácido, pierde una molécula de amina y conduce a (VII).

20



25

A continuación, se dan algunos ejemplos no limitativos, de preparación de benzamidas conforme a la invención.

30

1

EJEMPLO 1

Preparación del 2-butanoiloxibenzoato de metilo.

5

En un matraz redondo, de triple boca, de 4 litros, se colocan 3 moles de salicilato de metilo (456 g), 3 moles de trietilamina (420 ml) y 2 litros de CH_2Cl_2 . Después de la reacción de la mezcla, se enfría en baño de hielo y, después, se añaden con precaución, 3 moles de cloruro de butirilo (320 g) y se agita durante la noche.

10

Se destila para obtener, con un rendimiento del 76%, 505 g de producto, cuyo punto de ebullición es igual a 118°C , bajo una presión de 0,4 bares.

EJEMPLO 2

15

Preparación del 5-butanoil-2-hidroxibenzoato de metilo.

20

Se opera según el modo general de preparación descrito por E. H. Cox en J.A.C.S., 352, 52, 1930. En un matraz redondo de 4 litros, de triple boca, se disuelven 4 moles de AlCl_3 (532 g) en 2 litros de nitrobenzeno. Se añaden 2 moles del diéster del ejemplo 1 (444 g) en 1 hora, sin enfriar y, después, se calienta a 55°C durante 5 horas.

25

Por recristalización de la masa bruta obtenida, en ciclohexano se obtienen, con un rendimiento del 74%, 325 g de producto que tiene un punto de fusión de 70°C . El espectro de absorción en el infrarrojo con KBr presenta una banda ancha a 1.680 cm^{-1} , característica del grupo CO, y una banda a 3.220 cm^{-1} , que corresponde a OH.

30

1

EJEMPLO 3

Preparación del 5-butanoil-2-metoxibenzoato de metilo.

5

En un matraz redondo de 6 litros, de triple boca, se introducen 4 litros de acetona y un mol del éster obtenido según el ejemplo 2 (222 gramos). Se añaden 2 moles de K_2CO_3 (276 g) y, después, 1,5 moles de sulfato de dimetilo (190 g). Se calienta a reflujo durante 7 horas, después se filtra y se concentra hasta sequedad. La masa bruta obtenida se cristaliza. Se obtienen así, con un rendimiento del 93%, 220 g de producto que funde a 72°C. Espectro IR (KBr) CO : 1670 y 1730 cm^{-1} .

10

15

EJEMPLO 4

Preparación del ácido 5-butanoil-2-metoxibenzoico.

20

En un matraz redondo de triple boca, de 2 litros, se introducen 1,12 moles de NaOH (45 g), 900 ml de agua, 200 ml de etanol y 0,931 moles del éster obtenido según el ejemplo 3 (220 g). Se calienta durante 3 horas a 80°C. Después de haber expulsado el alcohol bajo vacío, se acidifica, se filtra y se lava cuidadosamente la torta. Se obtienen así, con un rendimiento del 100%, 206 g de un producto que funde a 105-106°C. Espectro I.R. (KBr) CO : 1670 y 1730 cm^{-1} .

25

OH: 3.200 cm^{-1} (banda ancha)

30

1

EJEMPLO 5

Preparación del cloruro de 5-butanoil-2-metoxi-benzoílo.

5

En un matraz redondo de triple boca, se introducen 206 g del ácido obtenido en el Ejemplo 4 (0,927 moles), 1 litro de CHCl_3 y se añaden, con precaución, 1,11 moles de SOCl_2 (80 ml). Se mantiene a 30°C durante 24 horas y, después, se expulsan los disolventes. Se recoge tres veces con 200 ml de benceno, expulsando cada vez el disolvente bajo vacío. Se obtienen así, con un rendimiento del 90%, 200 g del producto, cuyo punto de fusión (ciclohexano) es de 65°C .

10

Espectro IR (KBr) CO : 1670 y 1780 cm^{-1} .

15

EJEMPLO 6

Preparación del clorhidrato de N(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-5-butanoil-2-metoxibenzamida.

20

Se disuelven 162 g del cloruro obtenido según el Ejemplo 5 (0,675 moles) en 1 litro de benceno. Se introducen con precaución, a una temperatura inferior a 10°C , en una mezcla de 0,675 moles de trietilamina (95 ml) y de 87 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina (0,675 moles) en 300 ml de benceno. Se agita durante 12 horas, se filtra y se lava con agua acidificada. Seguidamente, se alcaliniza y se extrae de nuevo, lavándose después el residuo (180 g) sobre 900 g de alúmina, utilizando CH_2Cl_2 como eluyente. Se obtienen así, con un rendimiento de 70%, 15 g de producto.

25

30

Se transforma esta base en el clorhidrato, en una mezcla

1 de éter-acetona. Se obtienen 150 g (peso en seco) de un pro-
ducto, cuyo punto de fusión (instantáneo) es igual a 125°C.
Espectro I.R. (KBr) CO : 1850 y 1690 cm^{-1} (banda fina)
NH: : 3350 cm^{-1} (banda fina).

5 Análisis elemental:

Calculado (%) : C = 62,94 H = 7,65 N = 7,59

Encontrado (%) : C = 62,85 H = 7,75 N = 7,72.

EJEMPLO 7

10

Preparación del clorhidrato de N(piperonilpiperazina)-5-butanoil-2-metoxibenzamida.

Se añaden 12 g del cloruro de ácido del ejemplo
5 (0,05 moles) a una mezcla de 11 g de piperonil-piperazina
15 (0,05 moles) y 0,05 moles de trietilamina en CH_2Cl_2 . Des-
pués de la reacción, se transforma en el clorhidrato, en
una mezcla de etanol-acetona. Se obtiene así con un rendi-
miento del 83%, un producto que funde a 202°C.

Análisis elemental: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5, \text{HCl}$

20 Calculado (%) : C = 62,4 H = 6,29 N = 6,08

Encontrado (%) : C = 62,2 H = 6,18 N = 5,92.

EJEMPLO 8

25

Preparación del clorhidrato de N(2-dietilaminoetil)-5-butanoil-2-metoxibenzamida.

En un matraz redondo, equipado con un dispositi-
vo de Dean-Stark, se introducen 10 g del éster obtenido en
el Ejemplo 3, y 10 g de dietilaminoetilamina, y se calienta
30 a 100°C durante 3 horas. Se obtienen 10,3 g de un produc-

1 to oleoso, que se transforma en el clorhidrato, en una mezcla de etanol-éter. El producto obtenido funde a 155°C.

Análisis elemental : $C_{18}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$

Calculado (%) : C = 60,6 H = 8,13 N = 7,85

5 Encontrado (%) : C = 60,7 H = 8,05 N = 7,83.

EJEMPLO 9

Preparación del clorhidrato de N(2-dietilaminoetil)-5-hexanoil-2-metoxibenzamida.

10 Se prepara el 5-hexanoil-2-metoxibenzoato de metilo, según el modo de operación descrito en los ejemplos 1, 2 y 3 que preceden. Se obtienen 26,6 g de éster, que se tratan con 11,6 g de dietilaminoetilamina, como en el Ejem-
15 plo 8. El producto se transforma en el clorhidrato como se ha descrito en lo que precede, para obtener 11 g de sal que funde a 144°C.

Espectro I.R. (KBr) - CO : 1650 y 1580 cm^{-1}

NH : 3380 cm^{-1} .

20 Análisis elemental: $C_{20}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl$

Calculado (%) : C = 62,4 H = 8,58 N = 7,28

Encontrado (%) : C = 62,3 H = 8,72 N = 7,43.

EJEMPLO 10

25

Preparación del 5-benzoil-2-hidroxibenzoato de metilo.

30 Se opera según el modo de operación descrito en el Ejemplo 2, utilizando 60 g de 2-benzoiloxibenzoato de metilo, 50 g de $AlCl_3$ y 400 ml de sulfuro de carbono. Se

1 obtienen así 25 g. de un producto cristalino que funde a 95°C.

EJEMPLO 11

5

Preparación del 5-benzoil-2-metoxibenzoato de metilo.

Se aplica el modo de operación descrito en el Ejemplo 3, al éster obtenido en el Ejemplo 10. El producto
10 obtenido funde a 75°C.

EJEMPLO 12

Preparación del clorhidrato de N(2-dietilaminoe-
15 til)-5-benzoil-2-metoxi-benzamida.

Se opera como en el Ejemplo 6, sobre 7 g del cloruro de 5-benzoil-2-metoxibenzoilo. Se forma el clorhidrato como se describe precedentemente, para obtener 9 g de sal que funde a 135°C.

20 Espectro I.R. (KBr) - NH : 3380 cm^{-1}

CO: 1850 y 1640 cm^{-1}

Análisis elemental : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3, \text{HCl}$

Calculado (%) : C = 64,5 H = 6,66 N = 7,18

Encontrado (%) : C = 64,3 H = 6,72 N = 6,93.

25

EJEMPLO 13

Preparación del yodometilato de 5(dimetilamino-
metil-2)-butanoil-2-metoxibenzoato de metilo.

30

En un matraz redondo de triple boca, de 4 litros,

1 se colocan 127 g del benzoato de metilo correspondiente,
obtenido según el ejemplo 3; 500 ml de alcohol absoluto y
53 g de clorhidrato de dimetilamina. Se añaden a lo largo
de 6 horas, 50 g de trioximetileno, y se calienta a refluj-
5 jo durante 24 horas. Se evapora y se recoge con agua acidu-
lada, de la cual se extraen 54 g de una fracción neutra.
Se alcaliniza la fase acuosa, la cual se extrae con CH_2Cl_2 .
Después de evaporación del disolvente, se obtienen 74 g de
un producto oleoso, que se transforma directamente en yodo-
10 metilato, por acción de ICH_3 (44 g) en acetona. Después de
filtración se obtienen 100 g de un producto que funde a
23°C.

EJEMPLO 14

15

Preparación del 5(metilen-2)-butanoil-2-metoxi-
benzoato de metilo.

En un matraz de fondo redondo, de triple boca,
de 2 litros, se colocan 20 g de sosa, 400 ml de agua y 120 g
20 de yodometilato según el Ejemplo 13. Se calienta a reflujo
durante 3 horas. Se obtienen así 50 g de éster.

EJEMPLO 15

25

Preparación del clorhidrato de N(1-etil-2-pirro-
lidinil-metil)-5-(metilen-2)-butanoil-2-metoxibenzoato de
metilo.

Con 10 g del cloruro preparado a partir del és-
ter del Ejemplo 14, se hacen reaccionar 5,1 g de 1-etil-2-
30 -aminometilpirrolidina, según el método de operación del

1 Ejemplo 6. Se obtienen así 8 g de clorhidrato, que funde a 82°C.

Espectro I.R. (KBr) - NH : 3380 cm^{-1}

CO : 1680-1850 cm^{-1}

5 Análisis elemental : $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3, \text{HCl}$

Calculado (%) : C = 63 H = 7,62 N = 7,36

Encontrado (%) : C = 62,8 H = 7,68 N = 7,14.

EJEMPLO 16

10

Preparación del maleato de N-piperidin-5-(N-piperidin-metil-2)-butanoil-2-metoxibenzamida.

15 A 14 g del cloruro preparado a partir del éster del Ejemplo 14, se añaden, en 50 ml de CH_2Cl_2 , 14,2 g de piperidina. Se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Después de la eliminación de las fracciones neutras, se recuperan 12 g del producto oleoso que se transforma directamente en maleato. Se obtienen 11 g de producto, que funde a 170°C.

20 Análisis elemental: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculado (%) : C = 63,55 H = 7,57 N = 5,56

Encontrado (%) : C = 63,4 H = 7,43 N = 5,38.

EJEMPLO 17

25

Preparación del trimaleato de N(2-dimetilaminoetil)-5-(2-piperonilpiperazino-metil)-butanoil-5-metoxibenzamida.

30 A 1,7 g de N(2-dimetilaminoetil)-5-(metilen-2)butanoil-2-metoxibenzamida, se añaden 1,3 g de piperonilpiper-

- 1 razina, en 100 ml de benceno. Después de calentamiento a reflujo durante 5 horas, se expulsa el benceno y, después, se transforma en trimaleato, en alcohol. Se obtienen 2,5 g de producto, que funde a 134°C.
- 5 Análisis elemental : $C_{31}H_{44}N_4O_5, 3C_4H_4O_4$
 Calculado (%) : C = 57,4 H = 6,23 N = 6,23
 Encontrado (%) : C = 57,3 H = 6,15 N = 5,93.

EJEMPLO 18

10

Preparación del clorhidrato de N-(2-dimetilaminoetil)-5-(1-hidroxiimino)-butil-2-metoxibenzamida.

- En un matraz redondo, de 500 ml, de triple boca, se disuelven 14,6 g de clorhidrato de hidroxilamina en 60 ml de agua. Se añaden 22,4 g (0,07 moles) de la benzamida del ejemplo 8, en 100 ml de etanol. Seguidamente, se introduce con precaución una solución de 5,6 g de sosa en pastillas (0,14 moles), en 60 ml de agua y, después, se calienta la mezcla a reflujo durante 8 horas.

- 20 Después de recristalización en éter isopropílico, se obtienen 18 g de producto que funde a 88°C, el cual se transforma en el clorhidrato, que funde a 124°C.

- Análisis elemental : $C_{18}H_{29}N_3O_3, HCl$
 Calculado (%) : C = 58,1 H = 8,07 N = 11,3
 25 Encontrado (%) : C = 57,9 H = 8,13 N = 11,5.

EJEMPLO 19

- 30 Preparación del 5-butanoil-2-aliloxibenzoato de metilo.

1 En un matraz redondo, de triple boca, de 500 ml,
se prepara una solución de etilato con 4,6 g de Na, en 120
ml de etanol. Se añaden, en frío, 45 g (0,2 moles) del ben-
zoato de metilo del ejemplo 2 y, después, 29 g (0,24 moles)
5 de bromuro de alilo, y se calienta a reflujo durante 20 ho-
ras.

Después de recristalización en éter isopropílico,
se obtienen 40 g de producto que funde a 55°C.

10 EJEMPLO 20

Preparación del clorhidrato de N(2-dietilaminoe-
til)-5-butanoil-2-aliloxibenzamida.

15 Se trata el éster del Ejemplo 19 según el mismo
modo de operación que el descrito en el Ejemplo 8. Se ob-
tiene un producto que funde a 112°C.

Análisis elemental : $C_{20}H_{30}O_3N_2 \cdot HCl$

Calculado (%) : C = 62,7 H = 8,11 N = 7,32

Encontrado (%) : C = 62,5 H = 7,93 N = 7,15.

20 EJEMPLO 21

Preparación del clorhidrato de N(2-dietilaminoe-
til)-5-acetil-2-metoxibenzamida.

25 Se procede como en el Ejemplo 8, partiendo del
5-acetil-2-metoxi-benzoato de metilo. Se obtiene un produc-
to cuyo punto de fusión es de 183°C.

Análisis elemental : $C_{16}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$

Calculado (%) : C = 58,2 H = 7,62 N = 8,53

30 Encontrado (%) : C = 57,9 H = 7,48 N = 8,47.

1 EJEMPLO 22

Preparación del clorhidrato de N(2-diethylaminoethyl)-5-(butanol-1)-2-metoxibenzamida.

5 Se disuelven en metanol, 9,6 g de la benzamida del ejemplo 8. Después de enfriamiento, se añaden, en porciones, 9 g de borohidruro sódico y se agita durante una hora. Se obtiene un producto oleoso, que se transforma en el clorhidrato. El producto obtenido funde a 122°C.

10 Análisis : $C_{18}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$

Calculado (%) : C = 60,2 H = 5,85 N = 7,8

Encontrado (%) : C = 59,8 H = 5,72 N = 7,6.

15 Las benzamidas preparadas según el procedimiento conforme a la invención, son utilizables en terapéutica humana y veterinaria.

Seguidamente, se dan los resultados de los ensayos farmacológicos efectuados con las benzamidas preparadas según la invención.

20 1) Toxicidad

La toxicidad ha sido establecida en el ratón macho Swiss, por vía oral.

25 Las dosis letales 50 para las benzamidas preparadas según los diversos ejemplos previamente citados, son las siguientes:

Ejemplo 6 = 350 mg/kg

" 7 = 800

" 8 = 600

30 " 9 = 650

1	Ejemplo 12 = 250 mg/kg
	" 15 = 800
	" 16 = 800
	" 17 = >1600
5	" 18 = 500

2) Reducción de la actividad motora.

10 Esta propiedad ha sido investigada en el ratón Swiss, en situación de libertad. Las medidas actimétricas han permitido calcular las DE 50 de cada sustancia administrada por vía oral.

Las DE 50 en mg/kg, por vía oral, obtenidas, son las siguientes:

15	Ejemplo 6	40±5
	" 7	>100
	" 8	>100
	" 9	>100
	" 12	50
20	" 15	0
	" 16	0
	" 17	0
	" 18	100±12

25 3) Potencialización de la narcosis barbitúrica.

La potencialización de una dosis liminal de Nembutal (barbital sódico), ha sido investigada en el ratón Swiss.

30 Las dosis eficades 50 han sido determinadas des-

1 pués de administración oral de las benzamidas preparadas según la invención.

Las DE 50 en mg/kg, por vía oral, obtenidas, son las siguientes:

5	Ejemplo 6	>100
	" 7	100
	" 8	100
	" 9	>100
	" 12	75
10	" 15	>100
	" 16	200
	" 17	>400
	" 18	50

15 4) Propiedades antieméticas

a) Ensayo con apomorfina en el perro.

Los compuestos se administran por vía subcutánea en solución acuosa, a perros Beagle, 30 minutos antes de la administración de una dosis de 100 microgramos/kg de apomorfina por la misma vía.

20 Ejemplo Dosis administradas Reducción de la frecuencia de
en mg/kg los vómitos en %

25	6	0,100	100
	7	0,500	0
	8	0,500	100
	9	1	0
	12	1	0
30	15	2	50

1	Ejemplo	Dosis administradas en mg/kg	Reducción de la frecuencia de los vómitos en %
	16	1	0
5	17	1	0
	18	0,500	0

Para la benzamida del ejemplo 6, la DE 50 es de 0,050 mg/kg por vía subcutánea.

10 Para la benzamida del Ejemplo 8, la DE 50 es de 0,210 mg/kg por vía subcutánea.

El mismo ensayo ha sido efectuado con la benzamida del ejemplo 6, administrando este compuesto por vía oral a perros Beagle, una hora antes de la administración de una 15 dosis de 100 microgramos/kg de apomorfina por vía subcutánea.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

20	Dosis administrada en mg/kg por boca	Reducción de la frecuencia de los vómitos en %
	0,500	100
	0,250	66,7
25	0,100	30,8

La DE 50 obtenida con la benzamida del ejemplo 6, es de 0,250 mg/kg por vía oral.

b) Ensayo con Hidergina en el perro

30 La Hidergina inyectada por vía intravenosa, en la dosis de 90 microgramos/kg, provoca en el perro, vómitos

1 que son capaces de ser inhibidos por los antieméticos.

Las benzamidas se administran por vía subcutánea 30 minutos antes que la Hidergina.

5 Seguidamente, se dan los resultados obtenidos con la benzamida del Ejemplo 6.

Dosis administrada en mg/kg subcutánea	Reducción de la frecuencia de los vómitos en %
--	--

10 0,500	100
0,250	100
0,125	80
0,050	54,5
0,025	37,5

15 La DE 50 obtenida es de 0,040 mg/kg por vía subcutánea.

c) Ensayo con sulfato de cobre.

20 El sulfato de cobre administrado por vía oral al perro, provoca vómitos durante la hora que sigue a la ingestión de este producto.

La benzamida se administra por vía oral, una hora antes que el sulfato de cobre.

Seguidamente, se dan los resultados obtenidos con la benzamida del Ejemplo 6:

Dosis en mg/kg por boca	Reducción de la frecuencia de los vómitos en %
-------------------------	--

30 0,500	100
0,250	40
0,125	20

1 La DE 50 para esta benzamida es de 0,300 mg/kg,
por vía oral.

5 Los resultados de los ensayos farmacológicos anteriores, ponen en evidencia que las benzamidas preparadas según la invención, presentan propiedades antieméticas poderosas, frente a diversos agentes emetizantes centrales, tales como la apomorfina y la Hidergina, y frente a emetizantes periféricos, tales como el sulfato de cobre.

10 A este respecto, el más activo es la benzamida del Ejemplo 6 (clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)butanoil-5-metoxi-2-benzamida).

15 Por otra parte, son notables las benzamidas obtenidas según la invención, porque su actividad depresora sobre el sistema nervioso central es muy débil con relación a su actividad antiemética.

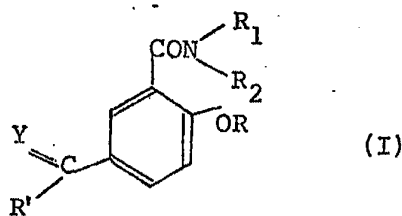
20 Así, la benzamida conforme al Ejemplo 6, deprime en un 50% la actividad motora del ratón, en dosis 80 veces superiores a las que protegen totalmente de los vómitos debidos a la apomorfina. Además, esta benzamida posee igualmente la ventaja de no potencializar los barbitúricos.

- REIVINDICACIONES -

25 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 recogen en las reivindicaciones siguientes:

30 1ª.- Procedimiento para la preparación de benza-

1 midas disustituidas en las posiciones 2 y 5, que responden
a la fórmula general siguiente:



10

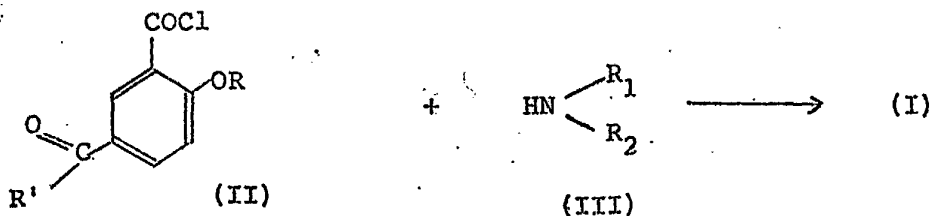
en la cual: R es un grupo alcoholo (que posee de 1 a 5 átomos de carbono) o alilo, N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ representa un grupo fenil-

piperazino, bencilpiperazino, piperonilpiperazino, dimetilaminoetilamino, dietilaminoetilamino, pirrolidinil-1 sustituido-metilemino, morfolino o piperidino, R' es un grupo

15 alcoholo que posee de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituido, alfa-aminometilo o acrílico, Y es un átomo de oxígeno, un grupo oxima, éter de oxima, éster de oxima o imina, caracterizado porque se prepara una benzamida

20 (I), en la que Y es un átomo de oxígeno, a partir de un cloruro de ácido intermedio (II), que se hace reaccionar con una amina apropiada (III) según la reacción siguiente:

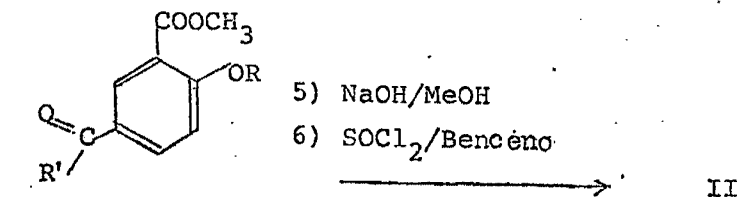
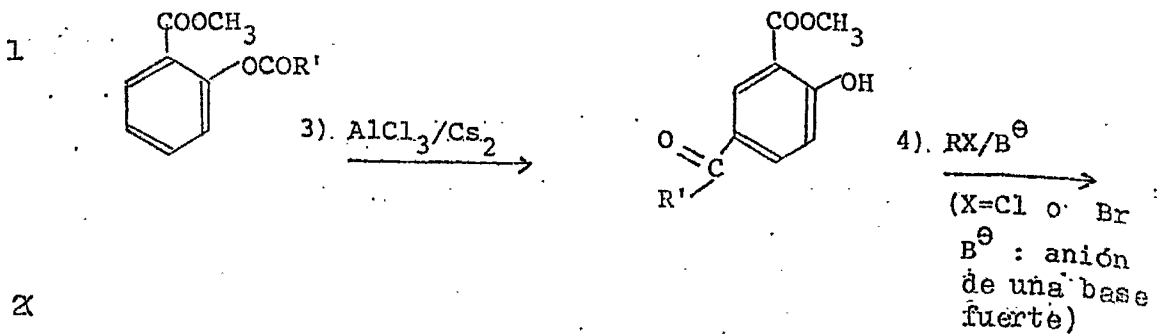
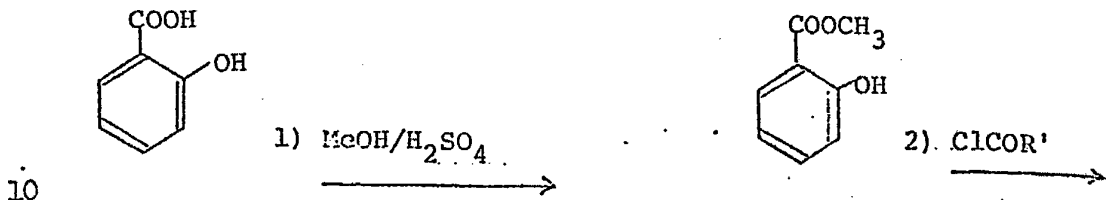
25



30

1 en la que R, R', R₁ y R₂ responden a las definiciones anteriores.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se prepara el cloruro de ácido (II),
5 efectuando las reacciones siguientes:



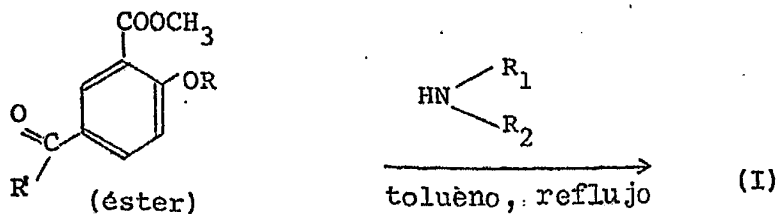
2!

3^a.- Procedimiento para la preparación de las benzamidas conforme a la reivindicación 1^a, caracterizado porque se prepara una benzamida (I), en la que Y es un átomo de oxígeno, a partir de un éster intermedio, el cual se hace reaccionar con una amina apropiada (III), según la reac-

30

1 ción siguiente:

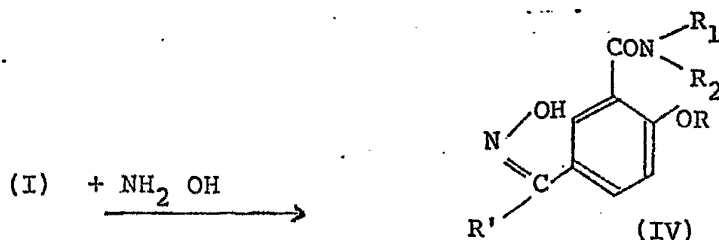
5



10

4ª.- Procedimiento para la preparación de las benzamidas conforme a la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara una benzamida (IV), en la que Y es un grupo oxima, a partir de una benzamida (I), en la que Y es un átomo de oxígeno, según la reacción

20



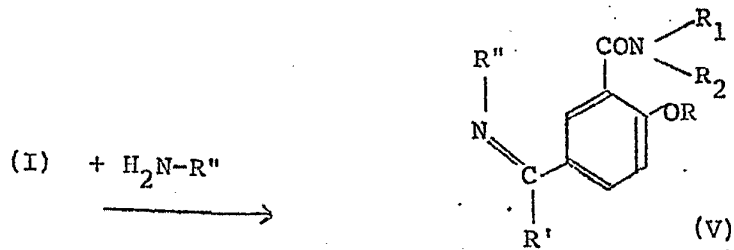
25

5ª.- Procedimiento para la preparación de las benzamidas conforme a la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara una benzamida (V), en la que Y es un grupo

30

1 imina, a partir de una benzamida (I), en la que Y es un átomo de oxígeno según la reacción:

5



10

en la que R'' es un radical alcoholo.

15

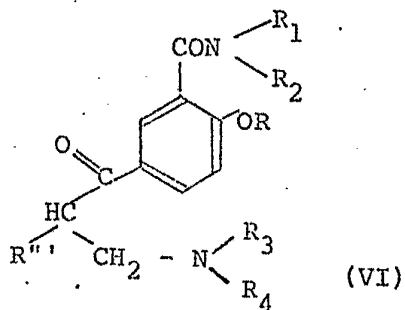
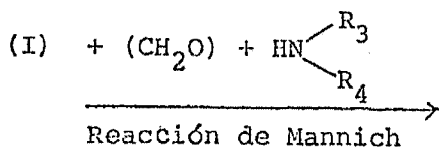
6ª.- Procedimiento para la preparación de las benzamidas conforme a la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara una benzamida (VII), en la que R' es un grupo acrílico, por calentamiento en medio ácido de una benzamida (VI), obtenida por reacción de Mannich a partir de una benzamida (I), en la que Y es un átomo de oxígeno, según el esquema de reacción:

25

30

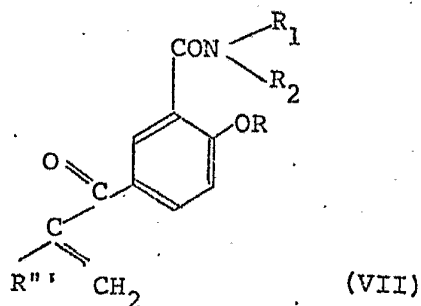
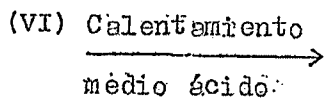
1

5



10

15



20

en las que R₃, R₄ y R'' designan radicales alcohilo.

25

7^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZAMIDAS DISUSTITUIDAS EN LAS POSICIONES 2 Y 5.

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

30

1

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

5

Madrid, 06.FEB.1977

P. A.

10

Alberto de Elzaburu
Por Poder, 

15

20

25

30