

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



20 SET. 1978 ES

Concedido el registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

467447

(1) NUMERO
(2) FECHA DE PRESENTACION

(10) A 1

RAN 4081/69-001

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (21) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
A 1070/76	16 Febrero 1976	Austria

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D AG1K	nº 455.907

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZAMIDA"

(71) SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)

Willy Burkard
Pierre-Charles Wyss.

(73) TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

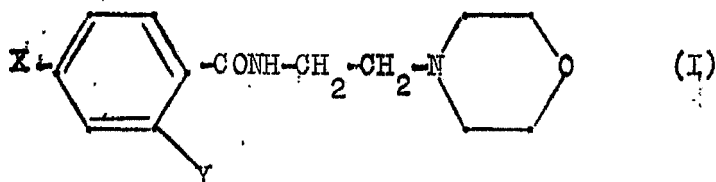
(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de benzamida.

Los derivados de benzamida proporcionados por
5. el presente invento son compuestos de la fórmula general



10. en donde

X representa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometílico o alquílico de C₃₋₄ e

Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro,

15. y sus N-óxidos y sales de adición de ácido.

Un átomo de halógeno designado con X o Y es un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo. Un grupo alquílico de C₃₋₄ es un grupo alquílico de cadena lineal o ramificada que contiene 3 o 4 átomos de carbono, o sea n-propilo,
20. isopropilo, n-butilo, isobutilo, l-metilpropilo o t-butilo.

Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos en el átomo de nitrógeno del radical morfolínico. Ejemplos de estas sales
25. son halohidratos (por ejemplo clorhidratos), fosfatos, alquilsulfonatos (por ejemplo etansulfonatos), monocarilsulfonatos (por ejemplo toluensulfonatos), acetatos, ci-

tratos, benzoatos y similares.

Los derivados de benzamida preferidos proporcionados mediante este invento son aquellos en donde X representa un átomo de halógeno. Se prefieren también aquellos

5. derivados de benzamida en donde Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro.

A continuación se exponen derivados de benzamida de este invento particularmente preferidos:

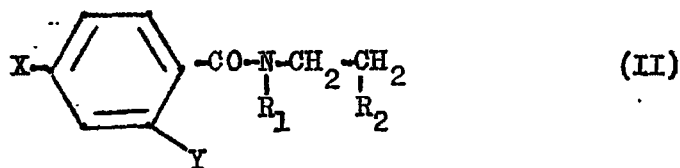
10. p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
p-fluoro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
p-bromo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
p-yodo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobenzamida,

15. Otros derivados de benzamida preferidos de este invento son:

alfa, alfa, alfa-trifluoro-N-(2-morfolinoetil)-p-toluidamida,
p-t-butil-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
2,4-dicloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
N-óxido de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida.

20. De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de benzamida antes citados (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus N-óxidos y sales de adición de ácido) se preparan:

25. haciendo reaccionar morfolina con un compuesto de la fórmula general



en donde

X e Y tienen el significado antes indicado,

R₁ representa un átomo de hidrógeno y

R₂ representa un átomo de halógeno, o

5. R₁ y R₂ juntos representan un enlace adicional, y, si se desea, oxidando un compuesto resultante de la fórmula I en el N-óxido correspondiente o convirtiendo un compuesto resultante de la fórmula I en una sal de adición de ácido.

10. Los compuestos de la fórmula II, en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un átomo de halógeno, son N-(2-haloetil)-benzamida tales como p-cloro-N-(2-cloroetil)-benzamida y similares. Los compuestos de la fórmula II en donde R₁ y R₂ juntos representan un enlace adicional son benzilaziridinas (por ejemplo p-cloro-benzilaziridina y similares).
- 15.

- Según el presente procedimiento la morfolina puede hacerse reaccionar en forma de por sí conocida con un compuesto de la fórmula II a una temperatura de hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, si se desea en presencia de un disolvente. Cuando se utiliza una benzilaziridina de la fórmula II la reacción se lleva a cabo, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo tolueno, acetona o benceno).
- 20.
25. Cuando se utiliza una N-(2-haloetil)-benzamida de la fórmula II, la reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura de alrededor de 100°C.

Un compuesto de la fórmula I puede convertirse en

- forma de por sí conocida en el N-óxido correspondiente utilizando un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo ácido peracético) en un disolvente tal como ácido acético glacial a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 50°C, de preferencia a la temperatura del ambiente.
- 5.

Los materiales de partida de la fórmula II, son conocidos o análogos de compuestos conocidos y pueden prepararse siguiendo métodos de por sí conocidos.

10. Los compuestos de la fórmula I, sus N-óxidos y las sales de adición de ácido tienen actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO). Debido a su actividad, los compuestos de la fórmula I, sus N-óxidos y sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse para el tratamiento de estados depresivos.
- 15.

- La actividad inhibidora de la MAO de los compuestos del presente invento puede determinarse utilizando métodos corrientes. Así pues, los compuestos que han de probarse se administraron p.o. a ratas. Al cabo de una hora se sacrificaron los animales y se midió la actividad inhibidora de la MAO en los homogenatos del hígado según el método descrito en Biochem. Pharmacol. 12 (1963) 1439-1441. La actividad así determinada de compuestos representativos del presente invento y su toxicidad puede apreciarse de los valores DE_{50} ($\mu\text{mol/kg}$, p.o. en las ratas) y los valores DL_{50} (mg/kg , p.o. en los ratones) que se exponen en la tabla siguiente:
- 20.
- 25.

T A B L A

	Compuesto	DE ₅₀	DL ₅₀
5.	p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	5	
	alfa, alfa, alfa, trifluoro-N-(2-morfolinoetil)-p-toluamida	16	1000-2000
	p-t-butil-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	16	1250-2500
	p-bromo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	6	1250-2500
10.	p-yodo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	4	
	2,4-dicloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	13	1250-2500
	4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobenzamida	2	
15.			

La toxicidad de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida expresada en DL₅₀ (mg/kg, p.o. en las ratas) es de 707 ± 55 al cabo de 10 días.

20. Los compuestos de la fórmula I, sus N-óxidos y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico

25. o inorgánico que sea apropiado para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral, tal como agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estorato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida

- (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquido (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes compatibles tales como conservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o agentes amortiguadores. Pueden contener también otras sustancias terapéuticas.
- 5.

- Las formas de dosificación farmacéuticas apropiadas contienen de alrededor de 1 a alrededor de 100 mg de un compuesto de la fórmula I, un N-óxido respectivo o una sal de adición de ácido aceptable en farmacia. La dosificación oral apropiada está comprendida entre alrededor de 0,1 mg/kg por día y alrededor de 5mg/kg por día. La dosis parenteral apropiada está comprendida entre alrededor de 0,01 mg/kg por día y alrededor de 0,5 mg/kg por día. Estas gamas pueden extenderse en más o en menos, según sean las exigencias individuales y el criterio del facultativo. Se prefiere la administración oral.
- 10.
- 15.

- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento. Se adicionan 3,1 g de ácido p-cloro-benzoico y se calienta la mezcla durante 3 horas a 90°C. Luego se evapora hasta sequedad y el residuo se evapora por dos veces más con 100 cc de tolueno cada vez. Se recoge el residuo sólido en 100 cc de cloruro de metileno y 100 cc de agua helada y se vuelve básica la mezcla con solución de hidróxido sódico 3-N. Se separan las fases y se lava el extracto de cloruro de metileno con agua, se seca sobre sulfato sódico y
- 20.
- 25.

se evapora. Se recristaliza el residuo en isopropanol. Se obtiene 1,3 g de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida, cuyo producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 1.

EJEMPLO 1

5. Se hierven 55,4 g de p-clorobenzoilaziridina y 26,5 g de morfolina en 250 cc de tolueno durante 2 horas bajo reflujo. Luego se enfría la solución a la temperatura del ambiente, con lo que se separan cristales. Se deja reposar durante una noche la solución cristalizante en el refrigerador. A continuación se separa por filtración el producto, se lava con tolueno y se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 75,9 g de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida, punto de fusión 1,37°C.

EJEMPLO 2

15. Se agitan conjuntamente, durante 2 horas y a 100°C 5,45 g de p-cloro-N-(2-cloroetil)-benzamida y 8,7 g de morfolina. Luego se enfría la mezcla a la temperatura del ambiente y se adicionan 50 cc de agua. Luego se vuelve básica la mezcla con solución de amoníaco al 10% y se extrae tres veces con 50 cc de cloruro de metileno cada vez. Se seca el extracto de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con una mezcla de cloroformo y etanol. El producto se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 2,2 g de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida, cuyo producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 1.

Los compuestos que siguen se prepararon de modo análogo:

alfa, alfa, alfa-trifluoro-N-(2-morfolinoetil)p-toluidamida,
punto de fusión 120°C a 121°C;

p-t-butil-N-(2-morfolinoetil)-benzamidamida, punto de fusión
94°C;

5. p-fluoro-N-(2-morfolinoetil)-benzamidamida, punto de fusión
136°C a 137°C;

p-bromo-N-(2-morfolinoetil)-benzamidamida, punto de fusión
140°C-141°C;

p-yodo-N-(2-morfolinoetil)-benzamidamida, punto de fusión
10. 160°C;

2,4-dicloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamidamida, punto de
fusión 120°C

clorhidrato de 4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-nitroben-
zamidamida, punto de fusión 208°C.

15. EJEMPLO 3

Se adicionan 25 cc de peróxido de hidrógeno al
30% a una solución de 10 g de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-
benzamidamida en 50 cc de ácido acético glacial y se deja
reposar la mezcla durante 48 horas a la temperatura del am-

20. biente. Luego se evapora la mezcla hasta sequedad y se
cromatografía el residuo sobre una columna de gel de síli-
co con una mezcla de cloroformo y etanol. Se evaporan las
fracciones puras y el residuo se recristaliza en una mezcla
de acetato de etílico/éter isopropílico. Se obtienen 6,8 g

25. de N'-óxido de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamidamida, pun-
to de fusión 201°C (descomposición).

El ejemplo que sigue ilustra una preparación far-
macéutica típica proporcionada por este invento.

En forma de por sí conocida se preparan pastillas de la composición siguiente:

	p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	50 mg
	Lactosa	95 mg
5.	Almidón de maíz	100 mg
	Talco	4,5 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	Peso de una pastilla	250,0 mg

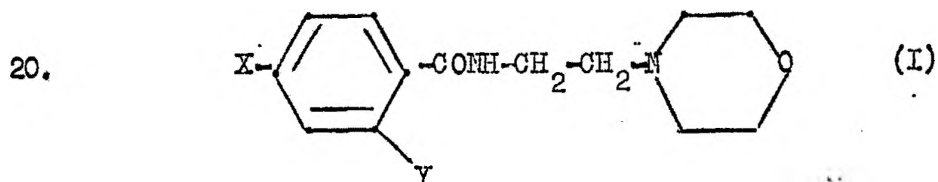
= . =

10.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española núm. 455.907 de fecha 15 de Febrero de 1977, con prioridad de la solicitud de patente austriaca nº A 1070/76 del 16.2.76.

15. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzamida de la fórmula general

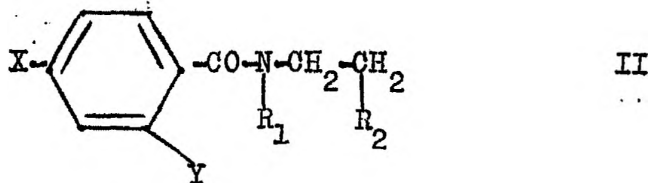


en donde

25. X representa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometílico o alquílico de C₃₋₄ e
Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro.

y sus N-óxidos y sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende hacer reaccionar morfo-

lina con un compuesto de la fórmula general



5.

en donde

X e Y tienen el significado expuesto anteriormente,

10. R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un átomo de halógeno o

15. R_1 y R_2 juntos representan un enlace adicional, y si se desea, oxidar un compuesto resultante de la fórmula I al N-óxido correspondiente o convertir un compuesto resultante de la fórmula I en una sal de adición de ácido.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un átomo de halógeno.

20. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo, nitro.

25. 4. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un átomo de cloro e Y representa un átomo de hidrógeno.

5. Un procedimiento, de conformidad con cual-

quiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un átomo de yodo e Y representa un átomo de hidrógeno.

5. 6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un átomo de flúor e Y representa un átomo de hidrógeno.

10. 7. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un átomo de bromo e Y representa un átomo de hidrógeno.

15. 8. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II en donde X representa un átomo de cloro e Y representa un grupo nitro.

20. 9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X e Y representan, cada uno, un átomo de cloro.

25. 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un grupo trifluorometílico e Y representa un átomo de hidrógeno.

11. Un procedimiento de conformidad con la

reivindicación 1 o 3, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II, en donde X representa un grupo t-butílico e Y representa un átomo de hidrógeno.

5. 12. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 MAR. 1978

P. a.

JAIME ISERN

P. P.


Firmado: JESÚS PICAZO