

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 SET. 1978

ES

11

21

22

N.º

467449

FECHA DE PRESENTACION

AI



ESPAÑA

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

RAN 4081/69-003

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
A 1070/76	16 Febrero 1976	Austria

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	nº 455.907

54 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.

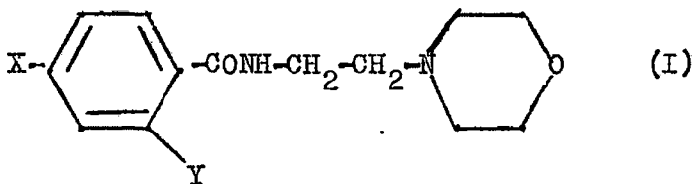
73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

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 el presente invento son compuestos de la fórmula general



en donde

15. 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.

20. Un átomo de halógeno designado con X o Y es un átomo de cloro, flúor, bromo e 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, isopropilo, n-butilo, isobutilo, l-metilpropilo o t-butilo.

25. 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 son halohidratos (por ejemplo clorhidratos), fosfatos, alquilsulfonatos (por ejemplo etansulfonatos), monoaril-

sulfonatos (por ejemplo toluensulfonatos), acetatos, citratos, 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 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:

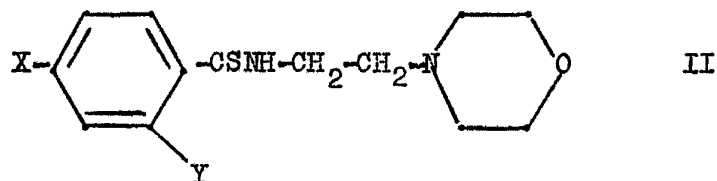
10. p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
p-fluoro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
p-bromo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
p-yodo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida,
4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobenzamida.

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

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

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. convirtiendo una tioamida de la fórmula general



en donde

- X o Y tienen el significado antes indicado, en la amida correspondiente 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.
- 5.

- La conversión de una tiamida de la fórmula II en la amida correspondiente de la fórmula I, de conformidad con el presente procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo utilizando tetraacetato de plomo en un disolvente inerte (por ejemplo agua) a una temperatura de hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, o utilizando también óxido de 1,2-butileno, en caso apropiado en un disolvente inerte tal como un alcohol inferior (por ejemplo metanol) a una temperatura de hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.
- 10.
- 15.

- 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.
- 20.

- Los materiales de partida de la fórmula II, son conocidos o análogos de compuestos conocidos y pueden prepararse siguiendo métodos de por sí conocidos.
- 25.

Los compuestos de la fórmula I, sus N-óxidos y las sales de adición de ácido tienen actividad inhibidora

do la monoaminooxidasa (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.

5. 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.
10. 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 :

T A B L A

	Compuesto	DE_{50}	
20.	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
25.	p-bromo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	6	1250-2500
	p-yodo-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	4	1250-2500
	2,4-dicloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	13	1250-2500

TABLA A (Continuación)

Compu esto	DE ₅₀	DL ₅₀
5. 4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-nitro-benzemida	2	

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.

10. 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
15. vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico que sea apropiado para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral, tal como agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, esterato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc.
20. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes compatibles tales como conservadores, agentes
25. estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o agentes amortiguadores. Pueden contener también otras sustancias terapéuticas.

Las formas de dosificación farmacéuticas apro-

- piadas contienen de alrededor de 1 a alrededor de 100mg 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 0,1mg/kg por día y alrededor de 5 mg/kg por día.
5. 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.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

- Se hierven 900 mg de clorhidrato de p-cloro-N-(2-
15. -morfolinoetil)-tiobenzamida en 100 cc de agua con 2 g de tetraacetato de plomo durante 10 horas bajo reflujo. Luego se filtra la mezcla y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice con una mezcla de cloroformo y etanol. El producto se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 0,3 g
20. de p-cloro-N-(2-morfolino-etil)-benzamida, punto de fusión 137°C.

Los compuestos que siguen se prepararon de modo análogo:

25. alfa, alfa, alfa-trifluoro-N-(2-morfolinoetil)p-toluamida, punto de fusión 120°C a 121°C;
- p-t-butil-N-(2-morfolinoetil)-benzamida, punto de fusión 94°C;
- p-fluoro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida, punto de fusión

136°C a 137°C;

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

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

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

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

10.

EJEMPLO 2

Se hierve 1,0 g de clorhidrato de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-tiobenzamida en 100 cc de metanol con 35 cc de óxido de 1,2-butileno durante 14 horas bajo reflujo. Se evapora la mezcla hasta sequedad y se recristaliza el residuo en isopropanol. Se obtienen 0,6 g de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida, cuyo producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 1.

15.

EJEMPLO 3

Se adicionan 25 cc de peróxido de hidrógeno al 30% a una solución de 10 g p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida en 50 cc de ácido acético glacial y se deja reposar la mezcla durante 48 horas a la temperatura del ambiente. Luego se evapora la mezcla hasta sequedad y se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice 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 de N'-óxido de p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida, punto de fusión 201°C (descomposición).

20.

25.

El ejemplo que sigue ilustra una preparación farmacéutica típica proporcionada por este invento.

EJEMPLO A

En forma de por sí conocida se preparan pastillas

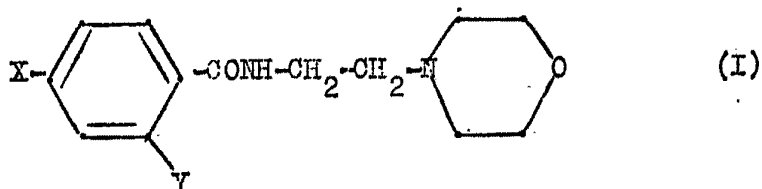
5. de la composición siguiente:

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

REIVINDICACIONES

15. 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 de Febrero de 1977, con prioridad de la solicitud de patente austriaca nº A 1070/76 del 16.2.76.

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

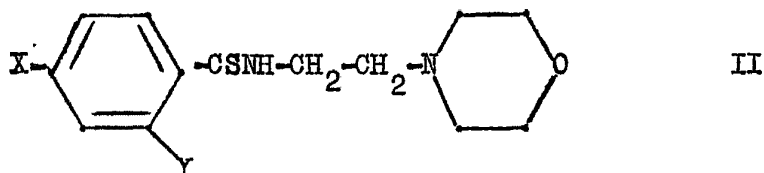


25. en donde

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

5. convertir una tiósmina de la fórmula general



10. en donde

X e Y tienen el significado antes indicado,
en la amida correspondiente, y, si se desea, oxidar un
compuesto resultante de la fórmula I al N-óxido corres-
pondiente o convertir un compuesto resultante de la fór-
mula I en una sal de adición de ácido.

- 15.


2. Un procedimiento, de conformidad con la rei-
vindicación 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 rei-
vindicación 1 o 2, caracterizado porque se utiliza un ma-
terial 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 cual-
quiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por-
que se utiliza un material de partida de la fórmula II,
en donde X representa un átomo de cloro o Y representa un
átomo de hidrógeno.

5. 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 yodo o Y representa un átomo de hidrógeno.
10. 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 o Y representa un átomo de hidrógeno.
15. 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.
20. 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 o Y representa un grupo nitro.
25. 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 o Y representan, cada uno, un átomo de cloro.
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 o 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 o 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 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 1 MAR. 1978

p. a.

JAIME ISERN

p. p.



ISERN PICAZO

pen