



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

NUMERO
472.686
FECHA DE PRESENTACION
18-8-1978

10 A1

30 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
826.031	19-8-1977	EE.UU.
900.369	26-4-1978	"
930.125	1-8-1978	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-(4-PIRAZOLIDINIL)BENZAMIDAS"

71 SOLICITANTE (S)
A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED (AHR CASE 346-CIP-1)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)
Carl Dalton Lunsford y Albert Duncan Cale, Jr.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.626)

jga

FUNDAMENTO DE LA INVENCION1. CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que tienen propiedades antieméticas y de vaciado gástrico, y se refiere particularmente a ciertas N-(4-pirazolidinil)benzamidas, a composiciones de las mismas y a métodos para emplear las composiciones para controlar las propiedades de emesis y de vaciado gástrico en animales de sangre caliente, con efectos secundarios mínimos.

10

2. DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

15 La técnica anterior describe diversos derivados de benzamida en los que uno de los sustituyentes unidos al nitrógeno benzamídico puede ser un radical pirrolidinilo o piperidinilo. La patente de los Estados Unidos 3.342.826 describe aminoalcohol-benzamidas heterocíclicas que tienen propiedades antieméticas. La patente de los Estados Unidos nº 3.577.440 describe 3-amidopirrolidinas sustituidas en posición 1 que tienen propiedades analgésicas y antidepresivas. Las patentes de los Estados Unidos 3.966.957 y 3.963.745 describe N-(3-pirrolidinil sustituido en posición 1-)benzamidas y tiobenzamidas como particularmente útiles para combatir la emesis.

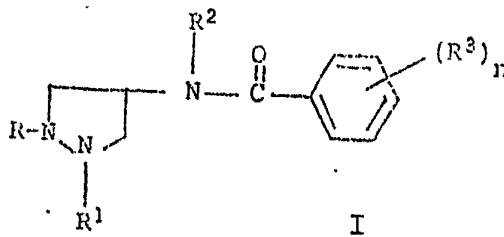
20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

Los nuevos compuestos de la presente invención son N-(1,2-hidrocarbilo-4-pirazolidinil)benzamidas (I). Los nuevos compuestos de la invención tienen la fórmula

30



5

donde:

R es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior o fenil-alcoholo inferior,

10 R^1 es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior o fenil-alcoholo inferior,

R^2 es hidrógeno, alcoholo inferior o fenilo,

R^3 es hidroxilo, ciano, nitro, amino, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, sulfamoilo o acetamido, pudiendo ser R^3 el mismo radical o diferentes radicales, y

15

n es un número entero de cero a tres inclusive.

Las sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de fórmula I están también incluidas en el objeto de esta invención, ya que tales sales pueden usarse igualmente como antieméticos o compuestos de vaciado gástrico. Pueden emplearse tanto ácidos orgánicos como inorgánicos para formar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, siendo ácidos ilustrativos el sulfúrico, nítrico, fosfórico, cítrico, acético, láctico, tartárico, sulfámico, succínico, fumárico, maleico, clorhídrico, bromhídrico, benzoico y similares. Las sales se preparan por métodos bien conocidos en la técnica.

20

25

30

Las propiedades antieméticas se determinaron

usando una modificación de los métodos de Chen y Ensor, J. Pharmac. Exp. Ther. 98, 245-250 (1950) y de Leonard y otros, J. Pharmac. Exp. Ther. 154, 339-345 (1966).

5 La actividad de vaciado gástrico se determinó usando el procedimiento siguiente.

10 Ratas hembras Sprague-Dawley que pesaban 117-221 g. se hicieron ayunar durante 24 horas en jaulas individuales con fondo de malla, con agua ad libitum (toda la que quisieran los animales). Los animales se distribuyeron en grupos de ocho. En el tiempo 0, se administraron 9 mg/kg de un compuesto de ensayo por vía intraperitoneal a las ratas en goma arábica al 5% (0,4 ml/100 g de peso corporal). Al grupo testigo se le administra solo goma arábica, 4 ml/kg, por vía intraperitoneal. Treinta minutos después de la administración, se les da a las ratas por vía oral, por medio de un tubo estomacal, 3 ml de una comida de ensayo que consta de base de metilcelulosa a la que se han añadido caldo de carne de vaca, caseína, azúcar en polvo y almidón de maíz para dar una pasta homogénea semisólida. Sesenta minutos después de la comida de ensayo (tiempo total de noventa minutos), las ratas se sacrifican por dislocación cervical, se laparatomizan y se sacan los estómagos. Los estómagos llenos se pesan en una balanza analítica y después se cortan y abren, se enjuagan y se pesa el estómago vacío. La diferencia entre los pesos del estómago lleno y vacío representa la cantidad de comida que queda en el estómago y se resta del peso de 3,0 ml de comida de ensayo, para dar la cantidad de comida vaciada del estómago durante el período de ensayo.

15

20

25

30

El compuesto preferido del Ejemplo 6 redujo la emesis un 87% cuando se administró a un nivel de dosificación de 5 mg/kg (s.c) y aumentó significativamente el tiempo de vaciado del estómago cuando se administró en dosis de 0,33 a 9,0 mg/kg.

Por lo tanto, es un objeto primario de la presente invención proporcionar nuevas N-(4-pirazolidinil) benzamidas. Otro objeto es proporcionar nuevas N-(4-pirazolidinil)-benzamidas que tienen propiedades antieméticas y de vaciado de estómago. Otro objeto más es proporcionar nuevas composiciones útiles como antieméticos y para controlar el vaciado del estómago.

Otros objetos y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica, y otros más se harán evidentes en la descripción que sigue del mejor modo de llevar a cabo la presente invención y en las reivindicaciones anexas.

El radical de alcohol inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

La expresión "cicloalcohol inferior", tal como se usa aquí, incluye fundamentalmente radicales alcohol cíclicos que contienen de cuatro a doce átomos de carbono inclusive, e incluye grupos tales como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metilciclopentilo, etilciclohexilo y similares.

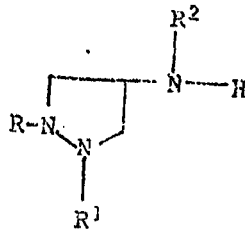
La expresión "fenilo", tal como se usa aquí, incluye el radical fenilo no sustituido y radicales fenilo sustituidos por cualquier radical o radicales que no son reactivos ni interfieren de otro modo en las condiciones de reacción descritas aquí, tales como alcohol

inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, bromo, cloro, fluoro, y similares, Los radicales fenilo sustituidos tienen preferiblemente no más de tres sustituyentes, tales como los dados anteriormente, y además estos sustituyentes pueden estar en diversas posiciones disponibles del núcleo de fenilo, y, cuando hay presente más de un sustituyente, pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en diversas combinaciones de posiciones unas con respecto a otras. Preferiblemente, los sustituyentes de alcohol inferior y alcoxi inferior tienen individualmente de uno a cuatro átomos de carbono, que pueden estar dispuestos en forma de cadenas rectas o ramificadas. Son ejemplos de los sustituyentes preferidos los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, fluoro, bromo, cloro, yodo, amino, hidroxilo, ciano, acetamido, sulfamoxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y trifluorometilo.

La expresión "alcohol inferior" incluye radicales en cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, como por ejemplo, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, n-hexilo, n-heptilo, y n-octilo. Un radical "alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alcohol inferior.

En la expresión "fenil-alcohol inferior" están incluidos grupos tales como bencilo, fenetilo, fenilpropilo, α -metilbencilo y similares.

También están incluidos en el objeto de la presente invención nuevas 4-amino-hidrocarbipirazolidinas (II). Los compuestos de fórmula II tienen la fórmula



5

donde R es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, o fenil-alcoholo inferior; R¹ es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior o fenil-alcoholo inferior; R² es hidrógeno, alcoholo inferior o fenilo.

10

Los compuestos de fórmula II en los que R² es hidrógeno se preparan calentando una mezcla de una 4-halo-1,2-hidrocarbílpirazolidina e hidróxido de amonio concentrado en una bomba de acero, a una temperatura de desde alrededor de 125°C a alrededor de 200°C durante un período de varias horas. El procedimiento es aplicable también para preparar compuestos en los que R² es alcoholo inferior, tal como metilo, etilo o propilo. En este último caso se usa preferiblemente una disolución de la alcoholamina inferior apropiada en un alcohol inferior.

15

20

Los compuestos de fórmula II en los que R² es fenilo se preparan haciendo reaccionar 1,2-hidrocarbíl-4-arilsulfoniloxi-pirazolidina y anilina, o anilina sustituida, conjuntamente en un disolvente adecuado. La 1,2-hidrocarbíl-4-arilsulfoniloxi-pirazolidina se prepara generalmente haciendo reaccionar la sal de sodio de un 1,2-hidrocarbíl-4-pirazolidinol con cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de p-toluisulfonilo en un disolvente aprótico seco tal como tolueno.

25

30

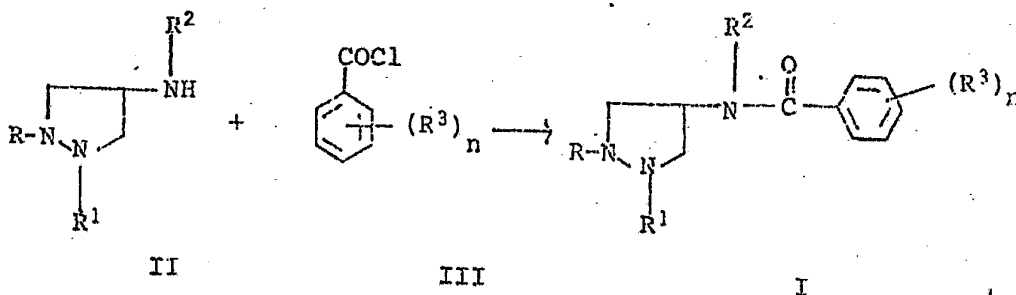
Los 1,2-hidrocarbíl-4-pirazolidinoles a partir de los cuales se preparan los 4-aminopirazolidinoles res-

pectivos, o bien están descritos, o pueden prepararse por los procedimientos descritos en la patente de los EE.UU. nº 3.660.426.

Los nuevos compuestos básicos de fórmulas I y II forman sales de adición con ácido fluosilícico que son útiles como agentes antipolilla según las patentes de los EE.UU. 1.915.334 y 2.075.359.

Método de preparación

La preparación de los compuestos benzamídicos de Fórmula I pueden efectuarse poniendo en contacto una 4-amino-1,2-hidrocarbipirazolidina II con un cloruro de benzoilo III adecuadamente sustituido, según la siguiente secuencia de reacción:



donde R, R¹, R² y n son como se han definido anteriormente con la condición de que R³ no puede ser un grupo amínico primario.

Los compuestos de Fórmula I en los que R³ es amina primaria se preparan en general por hidrogenación catalítica del compuesto precursor de Fórmula I en el que R³ es nitro. Alternativamente, se prepara un compuesto de Fórmula I que tiene R³ en forma de radical acetamido y

el compuesto se hidroliza en ácido diluido para generar el radical amino.

5 En un método alternativo de preparación se usan 1,2-hidrocarbíl-4-ftalimidopirazolidinas como reaccionantes. Estas últimas se preparan por reacción entre una 4-cloro-1,2-hidrocarbílpirazolidina y ftalimida de potasio. La 1,2-hidrocarbíl-4-ftalimidopirazolidina se hidroliza en ácido mineral diluido, la mezcla se filtra y el filtrado ácido se basifica para dejar en libertad la 4-amino-1,2- hidrocarbíl pirazolidina libre, que se hace reaccionar con un cloruro de benzoilo seleccionado para dar la N-(1,2-hidrocarbíl-4-pirazolidinil)benzamida deseada.

10 Otro método alternativo que puede usarse para preparar los nuevos compuestos de Fórmula I emplea un ácido benzoico adecuadamente sustituido que se pone en contacto con clorocarbonato de etilo en presencia de trietilamina en cloruro de metileno a 0-5°C, para formar el anhídrido mixto del ácido benzoico. Al cabo de alrededor de 1 hora a la temperatura inferior se añade una disolución de la 4-amino-1,2-hidrocarbílpirazolidina. Después de un período adicional de agitación, se añade una disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, se separa la fase orgánica, y el compuesto de benzamida se separa de la misma por medios adecuados.

15 Los cloruros de benzoílo sustituidos III útiles en la práctica de la presente invención son, o bien compuestos conocidos, o pueden prepararse por procedimientos muy conocidos en la técnica, e incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes:

5 Cloruro de 2-fluorobenzóilo,
cloruro de 3-bromobenzóilo,
cloruro de 4-bromobenzóilo,
cloruro de 3,5-dinitrobenzóilo,
cloruro de 3,4-diclorobenzóilo,
cloruro de 3,4-dietoxibenzóilo,
cloruro de 3-trifluorometilbenzóilo,
cloruro de 4-terc-butilbenzóilo,
cloruro de 4-butoxibenzóilo,
10 cloruro de 2,4-dimetoxibenzóilo,
cloruro de 4-metilbenzóilo,
cloruro de 4-cianobenzóilo,
cloruro de 2-metoxi-5-sulfamóilbenzóilo,
cloruro de 2-metoxi-4-dimetilaminobenzóilo,
15 cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzóilo,
cloruro de 2-metoxi-3-fluoro-5-cloróbenzóilo,
cloruro de 2-etoxi-4-bromobenzóilo,
cloruro de 2-metoxi-3-acetamido-5-trifluorometilbenzóilo.

20 En la Fórmula I hay presentes centros de asimetría. Los compuestos pueden resolverse en sus formas ópticamente activas combinando los compuestos con ácidos orgánicos ópticamente activos y separando las formas ópticamente activas por cristalización fraccionada. Las formas ópticamente activas están incluidas en el campo de la
25 presente invención.

Preparación 1

4-cloro-1,2-dietilpirazolidina.

30 Una disolución de trifenilfosfina (52 g, 0,2 moles) en 150 ml de cloroformo se trató con cloro gaseoso,

lo que fué acompañado de una elevación en la temperatura de la mezcla hasta 60°C, hasta que apareció cloro gaseoso en exceso sobre la superficie de la mezcla. Se introdujo aire en la mezcla hasta que desapareció el gas amarillo verdoso. A la mezcla enfriada (30°C) agitada se le añadieron gota a gota 28,8 g (0,2 moles) de 1,2-dietil-4-pirazolidinol a una velocidad que hizo que la mezcla de reacción se calentase a 40°C. Después de la adición, la disolución agitada se sometió a reflujo dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a extracción con agua. Los extractos acuosos reunidos se basificaron con disolución concentrada de hidróxido de sodio y la mezcla básica se sometió a extracción en cloroformo. El extracto en cloroformo seco (sulfato de sodio) se concentró a presión reducida, y el material residual se destiló a 92-94°C/30 mm para dar 24,5 g (75%) de producto.

Análisis: Calculado para $C_7H_{15}N_2Cl$: C 51,68; H 9,29; N 17,22
Encontrado 51,45; 9,30; 17,29

Preparación 2

4-amino-1,2-dietilpirazolidina

Una mezcla de 100 g (0,615 moles) de 4-cloro-1,2-dietilpirazolidina y 200 ml de hidróxido de amonio concentrado en una cámara de acero cerrada se calentó a 150°C durante aproximadamente 36 horas. La mezcla de reacción enfriada se sometió a extracción con éter isopropílico, la capa acuosa se saturó con carbonato de potasio y se sometió a extracción continuamente con cloroformo durante seis horas. El extracto en cloroformo seco (sulfa-

to de sodio) se concentró a presión reducida y el residuo se destiló a 113-115°C/40 mm dando 40,5 g (45,5%) de producto.

5

Preparación 3

4-amino-1,2-dimetilpirazolidina

10

Una mezcla de 300 g (2,22 moles) de 4-cloro-1,2-dimetilpirazolidina y 600 ml de hidróxido de amonio concentrado se calentó a 150°C durante 18 horas en una bomba de acero. La mezcla enfriada se saturó con carbonato de potasio y se sometió a extracción continuamente durante 18 horas con cloroformo. El material residual, después de concentrar el extracto en cloroformo, se destiló a 90-100°C/40 mm dando 73 g de producto.

15

Preparación 4

4-anilino-1,2-dimetilpirazolidina

20

Una suspensión agitada de 40 g (1,02 moles) de sodamida en tolueno seco se trató gota a gota con 116 g (1,0 mol) de 1,2-dimetil-4-pirazolidinol a 80°C. Al cabo de 4,5 horas a reflujo, la mezcla se enfrió y se mantuvo por debajo de 20°C, mientras se añadían gota a gota 161,0 g (1,0 mol) de cloruro de bencenosulfonilo. Después de agitar 1,0 h., la mezcla de reacción se agitó con hidróxido de sodio diluido, la capa de tolueno separada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 300 ml de anilina, la mezcla se calentó 2,5 h. sobre un baño de vapor y se sometió a reflujo 3,0 h. La mezcla enfriada se sometió a extracción con disolución diluida de hidróxido de sodio, y la

25

30

5 capa acuosa separada se sometió a extracción con éter isopropílico. Las capas orgánicas reunidas, una vez secadas sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se destiló hasta una temperatura en el recipiente de destilación de 140°C/80 mm. El residuo que no cristalizaba se destiló a 110-125°C/0,1 mm para dar 86 g de producto.

Preparación 5

4-anilino-1,2-dietilpirazolidina.

10 A una suspensión agitada de 7,9 g (0,2 moles) de sodamida en 100 ml de tolueno seco se le añadieron 28,8 g (0,2 moles) de 1,2-dietil-4-pirazolidinol a una velocidad tal que se mantuvo una temperatura en el recipiente de 30-35°C. Después de agitar 2,0 h. a temperatura ambiente, la disolución se añadió gota a gota a una disolución de 38,0 g (0,2 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 200 ml de tolueno seco, con la temperatura del recipiente mantenida por debajo de 30°C. Después de agitar durante alrededor de una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución filtrada seca se concentró hasta un volumen de alrededor de 100 ml, se añadió anilina (100 ml), la disolución se sometió a reflujo durante 3,0 horas y después se concentró. El residuo se repartió entre cloroformo e hidróxido de sodio diluido. La capa de cloroformo seca se concentró y el residuo se destiló a 120°C/0,1 mm dando 4,0 g de producto.

15

20

25

Preparación 6

Maleato de 1,2-dietil-4-ftalimido-pirazolidina.

30

28088

A 100 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 32,4 g (0,2 moles) de 4-cloro-1,2-dietilpirazolidina y 37 g (0,2 moles) de ftalimida potásica. La disolución se agitó 48 horas a 115°C, se enfrió y se filtró. El filtrado se trató con un volumen igual de agua y se sometió a extracción 2 veces con 150 ml de acetato de etilo. Los extractos se reunieron y se concentraron. El residuo se repartió entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa ácida se hizo básica con carbonato de potasio y se sometió a extracción con cloroformo. El cloroformo se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo (22 g) se trató con 22 g de ácido maleico y 75 ml de alcohol isopropílico y 75 ml de éter isopropílico. La sal de maleato se recristalizó dos veces a partir del sistema disolvente, dando 11,5 g (15%) de producto que fundía a 144-147°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_6$: C 58,60; H 5,95; N 10,79
Encontrado 58,64; 6,03 10,73.

20

Preparación 7

4-amino-1-bencil-2-metilpirazolidina

Se preparó 4-amino-1-bencil-2-metilpirazolidina, p. de eb. 115-125°C/1,0 mm a partir de 1-bencil-2-metil-4-pirazolidinol según las preparaciones 1 y 2.

25

Preparación 8

Fumarato de 4-amino-1-ciclohexil-2-metilpirazolidina.

Se preparó 4-amino-1-ciclohexil-2-metilpirazolidina, de p. de eb. 90-100°C/0,5-1,0 mm, a partir de

30

1-ciclohexil-2-metilpirazolidinol según las preparaciones 1 y 2. La sal de fumarato fundía a 149-151°C.

Preparación 9

5 4-amino-1-isopropil-2-metilpirazolidina

Se preparó 4-amino-1-isopropil-2-metilpirazolidina, p. de eb. 110-115°C/50 mm a partir de 1-isopropil-2-metilpirazolidinol según las preparaciones 1 y 2.

10

Preparación 10

Cuando en el procedimiento de Preparación 2 se sustituye el hidróxido de amonio concentrado por una cantidad molar igual de metilamina en metanol, se obtiene 4-metilamino-1,2-dietilpirazolidina.

15

Ejemplo 1

4-cloro-N-fenil-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida.

20

A una disolución de 10 g (0,0525 moles) de 1,2-dimetil-4-anilinopirazolidina en 50 ml de cloroformo se le añadieron con agitación 9,15 g (0,0525 moles) de cloruro de p-clorobenzoílo, no excediendo la temperatura de 50°C. Una vez completada la adición, la disolución se sometió a reflujo durante una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se sometió a extracción con hidróxido de sodio diluído. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, dando un aceite que cristalizó por enfriamiento. El sólido se recrystalizó dos veces a partir de ligroína.

25

Rendimiento 13,1 g (76%); p. de f. 104-108°C.

30

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3O$: C 65,54; H 6,11; N 12,74

Encontrado: 65,77; 6,08; 12,86

5

Ejemplo 24-fluoro-N-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)benzamida.

10

Una disolución de 10 g (0,026 moles) de maleato de 1,2-dietil-4-ftalimidopirazolidina en 25 ml de ácido clorhídrico 6N se sometió a reflujo dos horas, y la mezcla resultante se enfrió y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, que se reunió con la disolución ácida. La disolución ácida se hizo básica con hidróxido de sodio diluido y se enfrió con hielo. A la disolución resultante se le añadieron 8,2 g (0,052 moles) de cloruro de p-fluorobenzoilo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se sometió a extracción con cloroformo, al cloroformo se diluyó con un volumen igual de éter isopropílico, y la disolución resultante se sometió a extracción con ácido clorhídrico diluido. La capa ácida se hizo básica con hidróxido de sodio diluido y se sometió a extracción con cloroformo. El cloroformo se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de isooctano-éter isopropílico y se re-cristalizó a partir de isooctano-éter isopropílico que contenían unas gotas de acetato de etilo, y se clarificó por tratamiento con carbón vegetal. El producto (2,0 g, 29%) fundía a 114-116°C.

15

20

25

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{20}N_3OF$: C 63,38; H 7,60; N 15,84

Encontrado: 63,36; 7,61; 15,96

30

Ejemplo 3

3,4,5-trimetoxi-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida.

5 A 10 g (0,09 moles) de 4-amino-1,2-dimetilpirazolidina en cloroformo se les añadieron con agitación 20,7 g (0,09 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo. Al cabo de 30 minutos de agitación, la disolución se sometió a extracción con hidróxido de sodio diluido. La disolución en cloroformo se secó (sulfato de sodio) se filtró, y el filtrado se concentró. El material cristalino resultante se recristalizó a partir de porciones iguales de acetato de etilo y éter isopropílico. El producto (12,1 g, 44%) fundía a 163-166°C.

10

Análisis:

15 Calculado para $C_{15}H_{23}N_3O_4$: C 58,24; H 7,49; N 13,58
Encontrado: 58,20 7,45; 13,19

Ejemplo 4

Clorhidrato de 4-nitro-N-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)benzamida

20

A una disolución de 40,5 g (0,28 moles) de 4-amino-1,2-dietilpirazolidina en 200 ml de cloroformo se le añadieron con agitación 52 g (0,28 moles) de cloruro de p-nitrobenzoilo en 200 ml de cloroformo. La disolución se dejó reposar durante la noche y después se sometió a extracción con hidróxido de sodio diluido. El cloroformo se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se cristalizó dos veces a partir de éter isopropílico-acetato de etilo dando 73 g (80%) de la base libre.

25

30

28088

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{20}N_4O_3$: C 57,52; H 6,90; N 19,17

Encontrado: 57,56; 6,94; 18,99

5 La base se convirtió en la sal de clorhidrato y se cristalizó a partir de alcohol isopropílico, y fundía a 189-191°C (con descomp.).

10 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{21}N_4O_3Cl$: C 51,14; H 6,44; N 17,04

Encontrado: 50,96; 6,59; 16,58.

Ejemplo 5

15 4-amino-N-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)benzamida.

Una disolución de 20 g (0,069 moles) de 4-nitro-N-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)benzamida en etanol se trató con níquel Raney y se agitó en hidrógeno a tres atmósferas en un aparato de Parr, a temperatura ambiente, durante dos horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se cristalizó a partir de éter isopropílico-acetato de etilo. El producto (12,0 g, 66,5%) fundía a 119-121°C.

25 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{22}N_4O$: C 64,09; H 8,45; N 21,36

Encontrado: 63,98; 8,55; 21,37.

Ejemplo 6

4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)ben-
zamida.

5 A 75 ml de cloruro de tionilo se les añadieron
12 g (0,05 moles) de ácido 4-acetamido-5-cloro-2-metoxiben-
zoico y la suspensión agitada se sometió a reflujo durante
una hora. La disolución resultante se concentró y se añá-
dieron 100 ml de cloroformo al residuo, que se concentró
para eliminar trazas de cloruro de tionilo. El residuo se
10 disolvió en 100 ml de cloroformo y la disolución se añadió
en un chorro rápido a 7 g (0,05 moles) de 4-amino-1,2-die-
tilpirazolidina en 100 ml de cloroformo, mientras se agi-
taba y enfriaba a 20-25°C con un baño de hielo. Al cabo de
30 minutos, la disolución en cloroformo se sometió a ex-
15 tracción dos veces con 100 ml de ácido clorhídrico 3 N,
y se conservó la disolución en cloroformo. El extracto
ácido se hirvió 10 minutos, se enfrió con hielo, se hizo
básico con hidróxido de sodio concentrado mientras se en-
friaba, y se sometió a extracción con cloroformo. El cloro-
20 formo se secó (sulfato de sodio), se concentró, y el resi-
duo se cristalizó a partir de éter isopropílico-isooctano
dando 3 g de material que fundía a 116-118°C. La disolución
en cloroformo conservada se sometió a extracción con hidró-
xido de sodio diluido y se concentró. El residuo se disol-
25 vió en ácido clorhídrico 3N y se sometió a extracción con
éter isopropílico. La disolución ácida se sometió a reflu-
jo 10 minutos, se enfrió con un baño de hielo, se hizo bá-
sica con hidróxido de sodio enfriando al mismo tiempo, y
se sometió a extracción con cloroformo. El cloroformo se
30 secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se cris-

P-

tal ~~de~~ tres veces a partir de éter isopropílico, dando 0,7 g de material que fundía a 117-119°C. Una mezcla de ambos materiales no dió ningún descenso en el punto de fusión. La producción reunida fué de 3,7 g (23%).

5

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{23}ClN_4O_2$: C 55,13; H 7,09; N 17,14

Encontrado: 55,23; 7,10; 17,17

10

Ejemplo 7

Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 3, se substituye el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo por cantidades molares iguales de cloruro de 4-cianobenzoílo, cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo, cloruro de 4-metilbenzoílo, cloruro de 4-metoxibenzoílo, cloruro de 4-acetamidobenzoílo, y cloruro de 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoílo,

20

se obtienen

4-ciano-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida,
3-trifluorometil-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida,
25 4-metil-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida,
4-metoxi-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida,
4-acetamido-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida, y
2-metoxi-5-sulfamoil-N-(1,2-dimetil-4-pirazolidinil)benzamida.

30

28088

POOR
QUALITY

Ejemplo 8

4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-1,2-dimetil-4-pirazolidinil-benzamida.

5 Una disolución agitada de cantidades molares iguales de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico y trietilamina en cloruro de metileno (0-5°C) se trató gota a gota con un ligero exceso de clorocarbonato de etilo. Al cabo de 1,0 hora se añadió una disolución de 4-amino-1,2-dimetilpirazolidina en cloruro de metileno, y la mezcla se agi-
10 tó durante unas dos horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica y se concentró dando el producto, que fundía a 169-171°C.

15

Ejemplo 9

Fumarato de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1-bencil-2-metil-4-pirazolidinil)benzamida

Se preparó 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1-bencil-2-metil-4-pirazolidinil)benzamida a partir de ácido
20 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico y 4-amino-1-bencil-2-metilpirazolidina según el procedimiento del Ejemplo 8. La sal de fumarato se preparó y fundía a 129-131°C.

25

Ejemplo 10

Se preparó 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1-ciclohexil-2-metil-4-pirazolidinil)benzamida a partir de
ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico y 4-amino-1-ciclohexil-2-metilpirazolidina según el procedimiento del ejemplo
8. El punto de fusión del hidrato de clorhidrato era de
30 105-120°C.

Ejemplo 11

Diclorhidrato de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1-isopropil-2-metil-4-pirazolidinil)benzamida.

5 Se preparó 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1-isopropil-2-metil-4-pirazolidinil)benzamida a partir de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico y 4-amino-1-isopropil-2-metilpirazolidina según el procedimiento del Ejemplo 8. La sal de diclorhidrato se preparó, y fundía a 182-186°C.

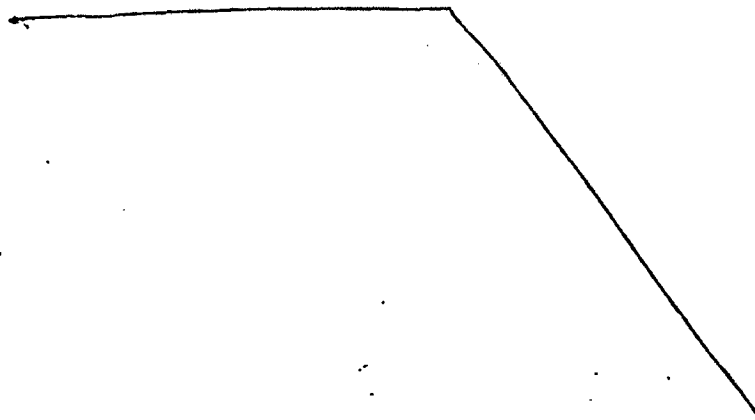
10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden compuestos de Fórmula I anterior en una cantidad que dé una acción antiemética y de vaciado gástrico eficaz. Las composiciones contienen de 1,0 mg a 100 mg de medicamento activo por dosis unitaria. Preferiblemente, las composiciones contienen de alrededor de 5 mg a 15 100 mg de medicamento, y ventajosamente de alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg por dosis unitaria.

20 El excipiente farmacéutico empleado en la composición puede ser sólido o líquido. Son ejemplos de excipientes sólidos la lactosa, el estearato de magnesio, tierra de pipa, sacarosa, talco, ácido esteárico, gelatina, agar, pectina o goma arábiga. Son ejemplos de excipientes líquidos los aceites vegetales y el agua. De modo similar, el excipiente o diluyente puede incluir un material de desprendimiento prolongado tal como monoestearato 25 de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas por métodos bien conocidos en la técnica. Así, si se usa un excipiente sólido, la composición puede 30 prepararse en tabletas o en forma de un polvo, una pasti-

lla o un comprimido. Pueden prepararse también cápsulas de gelatina que contienen el medicamento. Si se usa un excipiente líquido, la composición puede estar en forma de una cápsula de gelatina blanda, una suspensión líquida o un jarabe. Se obtienen formas de administración parenteral disolviendo una sal soluble en agua del agente activo en agua o en disolución salina, en una concentración tal que 1 cc de la disolución contiene de 1,0 mg a 25 mg de agente activo. La disolución puede dispersarse en ampollas de una sólo dosis o de dosis múltiples.

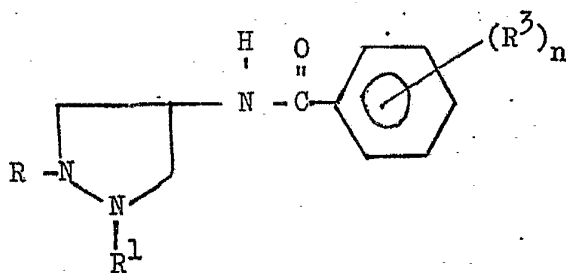
El método según esta invención comprende administrar internamente a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, ciertas N-(4-pirazolidinil)benzamidias o una sal no tóxica de adición de ácido orgánico o inorgánico de las mismas, preferiblemente con un excipiente farmacéutico no tóxico tal como se ha descrito antes, en una cantidad suficiente para controlar la emesis y/o facilitar el vaciado gástrico. El agente activo se administra por vía oral o parenteral en dosis repetidas hasta que se logra una respuesta satisfactoria. La dosis diaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 300 mg de medicamento activo, y ventajosamente de alrededor de 5 mg a 50 mg.



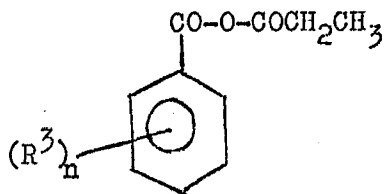
REIVINDICACIONES

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 recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar N-(4-pirazolidinil)benzamidias que tienen la fórmula:



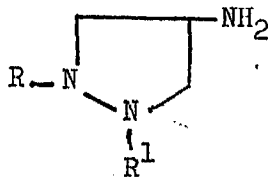
en la que R es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior o fenilalcoholo inferior; R¹ es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior o fenil-alcoholo inferior; R³ es hidroxio, ciano, nitro, amino, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, sulfamoilo o acetamido y los R³ pueden ser radicales iguales o diferentes y n es un número entero de 0 a 3 inclusive, caracterizado porque comprende hacer reaccionar el anhídrido mixto de un ácido benzoico sustituido y del ácido acético de la fórmula:



5

en donde R^3 y n son como se han definido antes con una 4-amino-1,2-hidrocarbipirazolidina de la fórmula:

10



15

en donde R y R^1 son como se han definido antes.

2a.- Procedimiento para preparar N-(4-pirazolidinil)benzamidas.

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

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 24.OCT.1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

28088/GM.