



ESPAÑA

19 ES 21 22	11 NUMERO 478.871	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 22-3-1979	

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 78-03411-3	32 FECHA 23-3-1978	33 PAIS Suecia
--	-----------------------	-------------------

37 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D207/44; A61K 31/40	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64	TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 2,6-DIALCOXIBENZAMIDAS"
----	---

71	SOLICITANTE (ES) ASTRA LAKEMEDEL AKTIEBOLAG (LA 572-1 ES)
----	---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	Strängnäs vägen 44, 151 85 Södertälje, Suecia
---------------------------	---

72	INVENTOR (ES) Gösta Lennart Florvall y Sven Ove Ögren
----	--

73	TITULAR (ES)
----	--------------

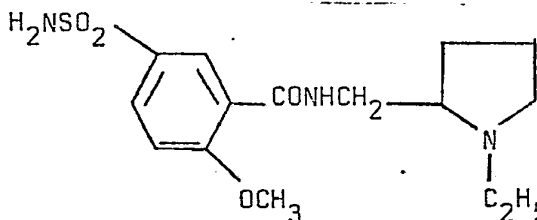
74	REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.362)
----	---

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevas 2,6-dialcoxibenzamidas y a un método para su preparación. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen las 2,6-dialcoxibenzamidas y a métodos para su uso terapéutico.

TECNICA ANTERIOR

El sulpiride (patente de los EE.UU. nº 3.342.826), con la fórmula



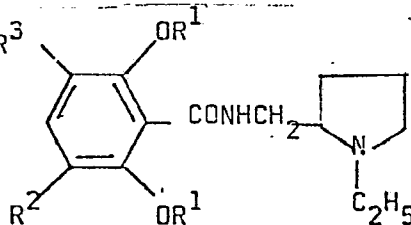
es un agente antisicótico recientemente comercializado.

El sulpiride produce efectos secundarios extrapiramidales débiles en los seres humanos y una catalepsia débil en animales experimentales.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Aunque el sulpiride tiene propiedades valiosas, se han encontrado en la invención compuestos que son aún mejores. Es notable la superioridad de los compuestos de esta invención con respecto al sulpiride tras su administración oral.

Estos nuevos compuestos antisicóticos se caracterizan por la fórmula general



donde R^1 representa un grupo alcohol con 1-3 átomos de carbono, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, cloro o bromo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los

compuestos de fórmula I están también comprendidas en esta invención.

Los grupos alcohilo con 1-3 átomos de carbono son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

5 Los nuevos compuestos de esta invención pueden usarse terapéuticamente en forma de mezclas racémicas de forma (+) y (-), que se obtienen por síntesis. Pueden también resolverse en los correspondientes enantiómeros, que, igualmente, pueden usarse en terapia. Las formas (+) y
10 (-) pueden obtenerse también por reacción de una sal ópticamente activa de 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina con el resto de dialcoxibenzamida.

Esta invención tiene también en cuenta que los compuestos que se apartan estructuralmente de la fórmula I pueden transformarse, tras su administración a un
15 organismo vivo, y en su interior, en un compuesto de fórmula I, y ejercer sus efectos en esta forma estructural. Esta consideración es otro aspecto de esta invención.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en forma de bases libres o de sus sales con áci
20 dos no tóxicos. Algunos ejemplos típicos de estas sales son el bromhidrato, clorhidrato, fosfato, sulfato, citrato y tartrato.

Preparaciones farmacéuticas

25 En la práctica clínica, los compuestos de la presente invención normalmente se administrarán oralmente, rectalmente o por inyección en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo, bien en forma de base libre o en forma de una sal de adición
30 de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica, por ej.

5 el clorhidrato, bromhidrato, lactato, acetato, sulfato, sulfamato y similares, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, se pretende que las expresiones referentes a los nuevos compuestos de esta invención, tanto genérica como específicamente, incluyan tanto la base de amina libre como las sales de adición de ácidos de la base libre, a no ser que el contexto en que se usan tales expresiones, por ej. en los ejemplos específicos, no sean concordantes con el concepto

10 general.

El excipiente puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas constituyen otro aspecto de esta invención. Usualmente, la sustancia activa constituirá entre el 0,1

15 y el 99% del peso de la preparación, y más específicamente entre el 0,5 y el 20% del peso de la preparación prevista para inyección, y entre 2 y 50% en peso para una preparación adecuada para administración oral.

Para producir preparaciones farmacéuticas que

20 contienen un compuesto de la invención en forma de unidades de dosificación para aplicación oral, el compuesto seleccionado puede mezclarse con un excipiente sólido pulverulento, por ej. lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, ceras de polietilenglicol, y similares, y después comprimirse en forma de tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se ha descrito, pueden

25

30 recubrirse con una disolución de azúcar concentrada que pue

de contener, por ej. goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titanio, y similares. Alternativamente, la tableta puede recubrirse con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente volátil. Pueden
5 añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir rápidamente tabletas que contienen diferentes sustancias activas o diferentes cantidades del compuesto activo.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas (cápsulas cerradas de forma de perla) que constan
10 de gelatina y por ejemplo glicerina, o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede mezclarse con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener materiales granulados de la sustancia activa en combinación con excipientes sólidos pulverulentos tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones (por ej. almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados
20 de celulosa o gelatina.

Pueden prepararse unidades de dosificación para aplicación rectal en forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en mezcla con una base grasa
20 neutra, o cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina.

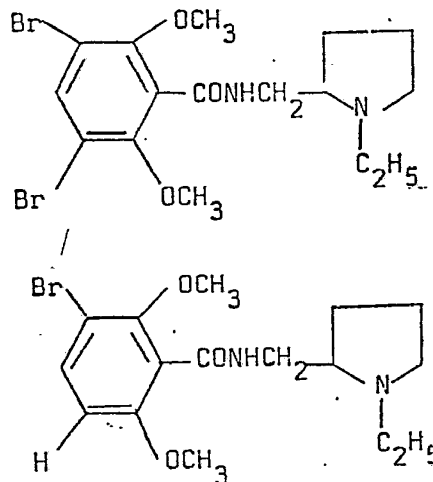
Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones por
25 ejemplo disoluciones que contienen de alrededor de 0,2% a alrededor de 20% en peso de la sustancia activa aquí descrita, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina y propilenglicol. Opcionalmente, tales
30 preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes,

agentes saporíferos, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante.

Pueden prepararse disoluciones para aplicaciones parenterales por inyección en una disolución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua de la sustancia activa, preferiblemente en una concentración de desde alrededor de 0,5% a alrededor de 10% en peso. Estas disoluciones pueden contener además agentes estabilizantes y/o agentes tamponadores y pueden proveerse convenientemente en ampollas de diversas unidades de dosificación. Son dosis por vía oral adecuadas de los compuestos de la invención las de 100-500 mg, preferiblemente 200-300 mg.

Realización preferida

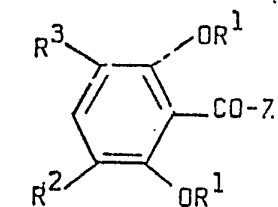
Los compuestos preferidos de la invención tienen las fórmulas



Se prefieren particularmente las formas (-) de los compuestos anteriores.

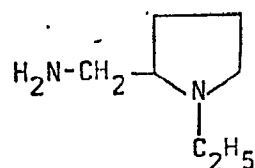
Método de preparación

Los compuestos de fórmula I de esta invención pueden prepararse por reacción de un derivado de ácido 2,6-dialcoxibenzoico de fórmula



5 donde R¹ representa un grupo alcoholo con 1-3 átomos de carbono, R² y R³ son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, y -CO-Z representa un grupo reactivo capaz de reaccionar con un grupo amino con formación de un resto amida, con 2-(amino metil)-1-etilpirrolidina de fórmula

10



15 La reacción se efectúa en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico, acetona o metiletilcetona. La sal de clorhidrato de amina resultante se recupera fácilmente, por ej. por filtración. Alternativamente, la sal obtenida se disuelve en agua y se convierte en la base libre usando técnicas convencionales, tales como la adición de disolución de hidróxido de sodio.

20

25 El grupo acilante -CO-Z en la fórmula II puede ser un grupo cloruro de ácido, o un grupo que funciona del mismo modo, por ej. un bromuro de ácido, una azida de ácido, un anhídrido, un anhídrido mixto formado con ácido inorgánico o un ácido orgánico tal como ácido alcohol-carbónico, o un ácido carbónico. Alternativamente, el derivado de ácido (preferiblemente un cloruro de ácido) se hace reaccionar con la amina en presencia de una base, por ej. trietilamina. El grupo -CO-Z puede ser un grupo éster, por ej. éster de alcoholo tal como éster de metilo.

30

Compuestos intermedios

El ácido carboxílico libre que corresponde al derivado de fórmula II se prepara por halogenación de un ácido 2,6-dialcoxibenzoico con un agente halogenante adecuado, por ej. halógeno libre o cloruro de sulfurilo. Los modos de preparación se ilustran a continuación.

5

10

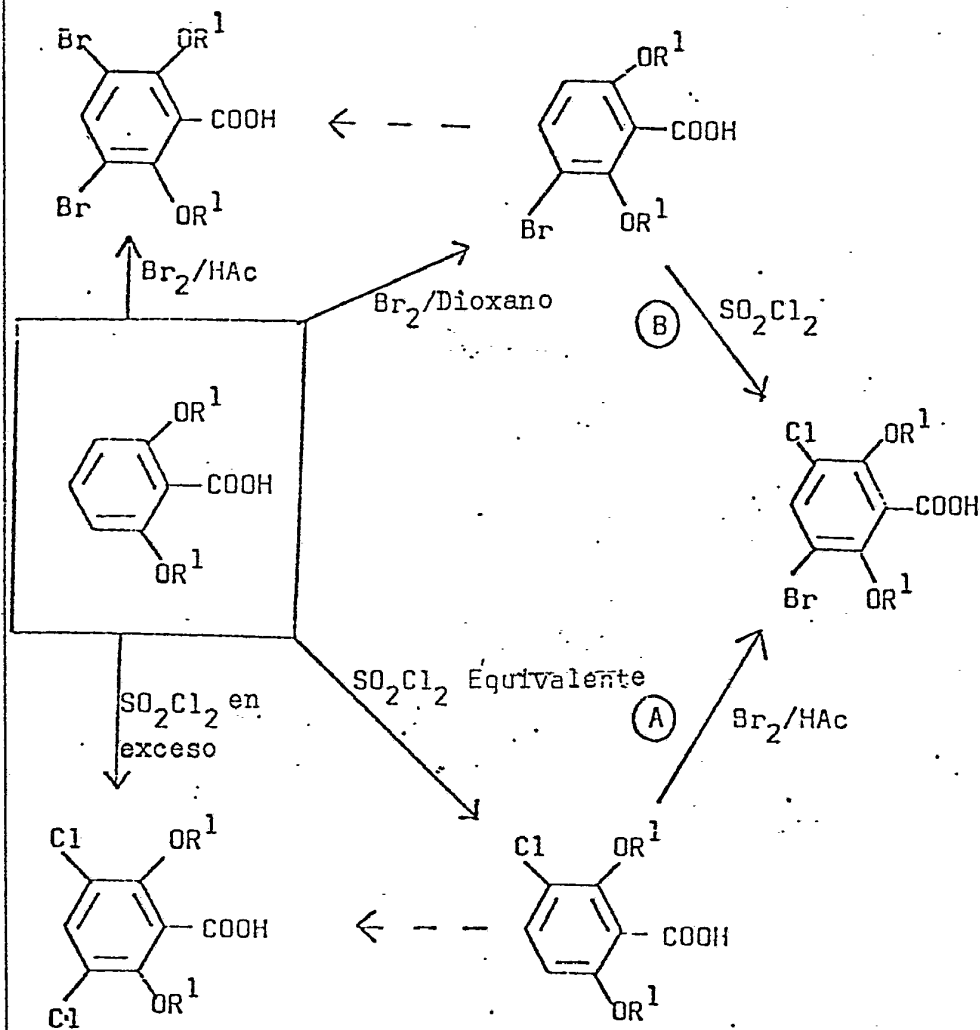
15

20

25

30

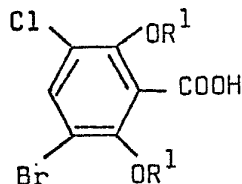
01.04.9



El ácido carboxílico libre se convierte después, por medios convencionales, en el correspondiente derivado de fórmula II.

5

El compuesto de fórmula



10

no se ha descrito previamente en la bibliografía.

Ejemplos prácticos

Preparación de materiales de partida

Ejemplo I. Ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico

15

Una disolución de 15 ml de bromo (0,3 moles) en 50 ml de cloroformo se añade gota a gota, agitando al mismo tiempo y enfriando en hielo, a 54,9 g (0,3 moles) de ácido 2,6-dimetoxibenzoico en 150 ml de dioxano. La disolución se deja a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza a partir de etanol acuoso. Producción 59,3 g; p. de f. 144-145°C.

20

Ejemplo 2. Ácido 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoico

25

Una disolución de 16,2 ml (0,2 moles) de cloruro de sulfurilo en 100 ml de cloroformo se añade gota a gota, agitando al mismo tiempo, a una disolución de 36,4 g (0,2 moles) de ácido 2,6-dimetoxibenzoico en 300 ml de cloroformo. La mezcla se calienta durante 0,5 h a 50°C y se deja durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza a partir de éter isopropílico-petróleo ligero.

30

Producción: 35,4 g. P. de f. 132-133°C.

Ejemplo 3. Acido 3,5-dibromo-2,6-dimetoxibenzoico

Una disolución de 12 ml (0,23 moles) de bromo en 50 ml de ácido acético se añade gota a gota agitando al mismo tiempo a una mezcla de 18,2 g (0,1 mol) de ácido 2,6-dimetoxibenzoico y 21 g (0,25 moles) de acetato de sodio seco en 150 ml de ácido acético. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se vierte en 1 litro de agua de hielo. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca. El compuesto bruto se purifica por recristalización a partir de petróleo ligero. Producción: 14,1 g. P. de f. 108-110°C.

Ejemplo 4. Acido 3,5-dicloro-2,6-dimetoxibenzoico

Una disolución de 20 ml (0,25 moles) de cloruro de sulfurilo en 50 ml de cloroformo se añade gota a gota a una disolución de 15,0 g (0,08 moles) de ácido 2,6-dimetoxibenzoico en 100 ml de cloroformo. La disolución se deja durante la noche a temperatura ambiente y después se somete a reflujo durante 0,5 h. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza dos veces a partir de petróleo ligero. Producción: 17,0 g. P. de f. 98-100°C (primera recristalización). Producción: 12,0 g. P. de f. 102-103°C. (segunda recristalización).

Ejemplo 5. Acido 3-bromo-5-cloro-2,6-dimetoxibenzoico

A. A partir de ácido 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoico.

Una disolución de 1,5 ml (0,03 moles) de bromo en ácido acético se añade a una mezcla de 2,7 g (0,01 moles) de ácido 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoico y 3,0 g de acetato de sodio anhidro en 50 ml de ácido acético. La mezcla se deja a temperatura ambiente durante la noche y después se vierte en 300 ml de agua de hielo.

El precipitado se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza a partir de éter isopropílico-petróleo ligero. Producción: 0,5 g. P. de f. 99-100°C.

5 Análisis, calculado para $C_9H_8BrClO_4$: C 36,58; H 2,73;
Br 27,04; Cl 12,00; O 21,65
Encontrado: C 36,6; H 2,51; Cl 11,8.

B. A partir de ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico.

10 Una disolución de 40 ml (0,5 moles) de cloruro de sulfurilo en 100 ml de cloroformo se añade gota a gota a una disolución de 26,1 g (0,1 mol) de ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico en 150 ml de cloroformo. Después de una noche a temperatura ambiente, la disolución se somete a reflujo durante 45 minutos. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza a partir de éter isopropílico-petróleo ligero. Producción: 23,5 g. P. de f. 98,5-100°C.

15

Preparación de compuestos finales

Ejemplo 6. Clorhidrato de N-etil-2-(2,6-dimetoxibenzamido- metil)pirrolidina

20

30 ml de cloruro de tionilo se añaden a 18,2 g (0,1 moles) de ácido 2,6-dimetoxibenzoico. La mezcla se calienta sobre un baño de vapor de agua durante 30 minutos. Se añaden a la disolución 50 ml de tolueno. El disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de metiletilcetona seca. La disolución se añade gota a gota agitando al mismo tiempo a 12,8 g (0,1 moles) de 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina en 50 ml de metiletilcetona. Después de la adición la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por

25

30

filtración, se lava con éter y se recristaliza a partir de etanol-éter isopropílico. Producción 26,7 g.P. de f. 182-184°C.

5 Ejemplo 7. Clorhidrato de N-etil-2-(3-bromo-2,6-dimetoxi benzamidometil)pirrolidina.

30 ml de cloruro de tionilo se añaden a 17,6 g (0,067 moles) de ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico. La mezcla se calienta sobre un baño de vapor de agua durante 30 minutos. Se añaden a la disolución 50 ml de tolueno. El disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de metiletilcetona seca. La disolución se añade gota a gota, abitando al mismo tiempo, a 9,23 g (0,072 moles) de 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina en 50 ml de metiletilcetona. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se añaden 150 ml de éter etílico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con éter y se recristaliza dos veces a partir de etanol-éter isopropílico. Producción: 21,0 g. P. de f. 182-184°C. (primera recristalización). P. de f. 184-185°C (segunda recristalización).

15 Ejemplo 8. Clorhidrato de N-etil-2-(3-cloro-2,6-dimetoxi benzamidometil)pirrolidina.

30 ml de cloruro de tionilo se añaden a 17,0 g (0,078 moles) de ácido 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoico. La mezcla se calienta en un baño de vapor de agua durante 30 minutos. Se añaden a la disolución 50 ml de tolueno. El disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de metiletilcetona seca. La disolución se añade gota a gota

20
30

con agitación a 10,0 g (0,078 moles) de 2-(amino-metil)-
-1-etilpirrolidina en 50 ml de metiletilcetona. Después de
agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se añaden
150 ml de éter. El precipitado obtenido se separa por fil-
5 tración, se lava con éter y se recristaliza dos veces a
partir de etanol-éter isopropílico. Producción: 21,3 g.
P. de f. 175-177°C (primera recristalización). P. de f.
179-180°C (segunda recristalización).

10 Ejemplo 9. Clorhidrato de N-etil-2-(3,5-dibromo-2,6-dimeto-
xibenzamidometil)pirrolidina.

Empleando el mismo método que para el compues-
to del Ejemplo 8, este compuesto se prepara a partir de
20,4 g (0,06 moles) de ácido 3,5-dibromo-2,6-dimetoxiben-
zoico, 50 ml de cloruro de tionilo y 7,7 g (0,06 moles) de
15 2-(aminoetil)-1-etilpirrolidina. El producto obtenido se
recristaliza a partir de etanol-éter etílico. Producción:
20,2 g. P. de f. 164-165°C. La base libre se precipita a
partir de la disolución en agua de sal de clorhidrato por
adición de hidróxido de sodio. P. de f. 133-134°C.

20 Ejemplo 10. N-etil-2-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxibenzamido-
etil)pirrolidina.

20 ml de cloruro de tionilo se añaden a 11,9
g (0,047 moles) de ácido 3,6-dicloro-2,6-dimetoxibenzoico.
La mezcla se calienta sobre un baño de vapor de agua du-
25 rante 30 minutos. A la disolución se añaden 50 ml de to-
lueno. El disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se
evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en 50
ml de éter etílico seco. A la disolución obtenida se le
añaden gota a gota, con agitación, 6,0 g (0,047 moles) de
30 2-(aminoetil)-1-etilpirrolidina en 50 ml de éter etílico.

Tras 30 minutos a temperatura ambiente se añaden, con agitación, 300 ml de agua. La capa de agua se separa y se alcaliniza con disolución de hidróxido de sodio, que se añade gota a gota, agitando y enfriando en hielo al mismo tiempo. El precipitado se recoge y se lava con agua. Producción 9,0 g.P. de f. 120-121°C.

Ejemplo 11. N-etil-2-(3-bromo-5-cloro-2,6-dimetoxibenzamidoetil)pirrolidina.

20 ml de cloruro de tionilo se añaden a 11,82 g (0,04 moles) de ácido 3-bromo-5-cloro-2,6-dimetoxibenzoico. La mezcla se calienta 1 hora sobre un baño de vapor de agua. Se añaden a la disolución 50 ml de tolueno. El disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de metiletilcetona seca. La disolución se añade gota a gota, agitando al mismo tiempo, a 5,13 g (0,04 moles) de 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina en 50 ml de metiletilcetona. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente se añaden 300 ml de éter. El producto semisólido obtenido se separa y se disuelve en 300 ml de agua. Se añade disolución de hidróxido de sodio agitando y enfriando en hielo al mismo tiempo. El precipitado se recoge y se lava con agua. Producción: 12,0 g. P. de f. 124-125°C.

Ejemplo 12. N-etil-2-(3,5-dibromo-2,6-dimetoxibenzamidoetil)pirrolidina.

20 ml de cloruro de tionilo se añaden a 12,12 g (0,036 moles) de ácido 3,5-dibromo-2,6-dimetoxibenzoico. La mezcla se calienta 30 minutos sobre un baño de vapor de agua. Se añade tolueno a la disolución y el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se evapora a presión

reducida. Al residuo se le añade, gota a gota mientras se agita, un extracto en cloroformo preparado como sigue: 75 ml de hidróxido de sodio al 30% se añaden a 10,0 g (0,036 moles) de d-tartrato de (+)-2-(aminometil)-1-etilpirrolidina. La mezcla se extrae con 100 ml de cloroformo y el extracto se seca con sulfato de magnesio.

Tras la adición del extracto en cloroformo, la disolución obtenida se calienta sobre un baño de vapor de agua durante 10 minutos. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en 150 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico, y se extrae con éter. La capa de agua se basifica con disolución de hidróxido de sodio y el precipitado obtenido se recoge y se lava con agua. Producción: 7,0 g. P. de f. 161-162°C, $[\alpha]_D^{20} = +53,4$ grados (1% en acetona).

Ejemplo 13. Clorhidrato de N-etil-2-(3,5-dibromo-2,6-dimetoxibenzamidometil)pirrolidina.

Empleando el mismo método que para el compuesto del Ejemplo 12, este compuesto se prepara a partir de 19,8 g (0,056 moles) de ácido 3,5-dibromo-2,6-dimetoxibenzoico, 30 ml de cloruro de tionilo y 15,58 g (0,056 moles) de l-tartrato de (-)-2-(aminometil)-1-etilpirrolidina. Producción: 14,3 g. P. de f. 161-162°C, $[\alpha]_D^{20} = -56,4$ (0,4% en acetona). La amina libre se convierte en el clorhidrato tratando 13,0 g de la base en 50 ml de acetona con cloruro de hidrógeno en éter. Producción: 13,5 g. P. de f. : 159-160°C.

Ejemplo 14. Clorhidrato de N-etil-2-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzamidometil)pirrolidina.

23,8 g (0,09 moles) de ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico se calienta con 35 ml de cloruro de tionilo

sobreun baño de vapor de agua durante 30 minutos. Tras la adición de tolueno, el cloruro de tionilo en exceso se evapora a presión reducida. Al residuo se le añade gota a gota mientras se agita una mezcla de 12,6 g (0,09 moles) de trietilamina y un extracto en cloroformo preparado como sigue:

5 100 ml de disolución de hidróxido de sodio al 30% se añaden a 25,0 g (0,09 moles) de 1-tartrato de(-)-2-(aminometil)-1-etil-pirrolidina. La mezcla se extrae con 150 ml de cloroformo y el extracto se seca con sulfato de magnesio. Tras

10 la adición del extracto en cloroformo, la disolución obtenida se calienta 10 minutos en un baño de vapor de agua. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en agua, se acidifica con ácido clorhídrico, y se extrae con éter. La

15 capa de agua se basifica con hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo. El extracto se seca con sulfato de magnesio y el disolvente se evapora. El aceite residual se disuelve en éter y se acidifica con cloruro de hidrógeno. El precipitado obtenido se recoge por filtración. Producción: 20,3 g. P. de f. :166-168°C. $[\alpha]_D^{20} = -11,1^{\circ}$ (0,5% en agua).

20 Ejemplo 15. Clorhidrato de N-etil-2-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzamidometil)pirrolidina.

Usando el mismo método que para el compuesto del Ejemplo 14, excepto en la adición de trietilamina, este compuesto se preparó a partir de 8,4 g (0,032 moles) de

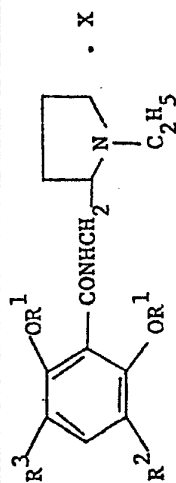
25 ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico, 20 ml de cloruro de tionilo y 9,0 g (0,032 moles) de d-tartrato de (+)-2-(aminometil)-1-etilpirrolidina. Producción: 7,5 g. P. de f. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20} : + 10,7^{\circ}$ (0,5% en agua).

En la tabla 1 se resumen los datos físicos de los compuestos preparados según las descripciones de los

30 Ejemplos 6-15.

TABLA I

N-etil-2-(2,6-dialcoxibenzamidometil)pirrolidinas



Compuestos preparados en el Ejem plo	R1	R2	R3	X	M.p. °C	C	H	N	O	ANALISIS: Calculado			
										Cl ⁻	Cl	Br	
										Encontrado %			
6 rac	CH ₃	H	H	HCl	182-84	58,44 58,7	7,66 7,82	8,52 8,54			10,78 10,8		
7 rac	CH ₃	Br	H	HCl	184-85	47,13 46,8	5,93 5,97	6,87 6,75	11,77 11,6				
8 rac	CH ₃	Cl	H	HCl	179-80	52,90 52,9	6,66 6,9	7,71 7,64	13,21 13,2		19,52 19,6	9,76 10,0	
9 rac	CH ₃	Br	Br	HCl	164-65	39,49 39,5	4,76 4,73	5,76 5,47	9,86 9,88			7,29 7,64	32,84 32,7
10 rac	CH ₃	Cl	Cl	-	120-21	53,19 53,4	6,14 6,29	7,76 7,55	13,29 13,1		19,63 19,6		
11 rac	CH ₃	Br	Cl	-	124-25	47,36 47,3	5,47 5,69	6,91 6,79	11,83 11,6		8,74 8,52		
12 (+)	CH ₃	Br	Br	-	161-62	42,69 42,7	4,93 4,83	6,22 6,06	10,66 10,8				35,50 35,3
13 (-)	CH ₃	Br	Br	HCl	159-60	39,49 39,39	4,76 4,73	5,76 5,88				7,29 7,15	
14 (-)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	47,13 47,07	5,93 5,91	5,87 6,87				8,70 8,85	
15 (+)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	47,13 47,0	5,93 6,00	6,87 6,71				8,70 8,77	

Los ejemplos siguientes ilustran cómo puede incluirse el compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas.

Ejemplo 16. Preparación de cápsulas de gelatina blandas.

5 500 g de sustancia activa se mezclaron con 500 g de aceite de maíz, tras lo cual la mezcla se introdujo en cápsulas de gelatina blandas, conteniendo cada una de ellas 100 mg de la mezcla (es decir 50 mg de sustancia activa).

Ejemplo 17. Preparación de cápsulas de gelatina blandas.

10 500 g de sustancia activa se mezclaron con 750 g de aceite de cacahuete, y después la mezcla se introdujo en cápsulas de gelatina blandas, conteniendo cada una 125 mg de la mezcla (es decir 50 mg de sustancia activa).

Ejemplo 18. Preparación de tabletas.

15 50 kg de sustancia activa se mezclaron con 20 kg de ácido silícico de la marca de fábrica Aerosil. Se mezclaron con ellos 45 kg de almidón de patata y 50 kg de lactosa, y la mezcla se humedeció con una pasta de almidón preparada a partir de 5 kg de almidón de patata y agua destilada, y después la mezcla se granuló a través de un tamiz. El material granulado se secó y se tamizó, y después se mezclaron con él 2 kg. de estearato de magnesio. Finalmente, la mezcla se comprimió en tabletas, cada una de un peso de 172 mg.

25 Ejemplo 19. Preparación de tabletas efervescentes

30 100 g de sustancia activa, 140 g de ácido cítrico finamente dividido, 100 g de bicarbonato de sodio finamente dividido, 3,5 g de estearato de magnesio y agentes saporíferos (q.s.) se mezclaron y la mezcla se comprimió en tabletas conteniendo cada una 100 mg de sustancia activa.

Ejemplo 20. Preparación de una tableta de desprendimiento sostenido.

5 200 g de sustancia activa se fundieron junto con 50 g de ácido esteárico y 50 g de cera carnaúba. La mezcla así obtenida se enfrió y se molturó hasta un tamaño de partícula de como máximo 1 mm de diámetro. La mezcla así obtenida se mezcló con 5 g de estearato de magnesio y se comprimió en tabletas de un peso individual de 305 mg. Cada tableta contiene pues 200 mg de sustancia activa.

10 Farmacología

Introducción

15 Un gran número de estudios sugiere que la acción antisicótica de los neurolepticos está relacionada de algún modo con el descenso en la transmisión de catecolamina en el cerebro causada por estos medicamentos, y más específicamente debido al bloqueo del receptor de dopamina (DA) central sugerido por Carlsson. (Acta Pharmacol. 20, 140-144, 1963; J. Neur. Transmission, 34, 125-132, 1973).

20 Parece que la mayoría de los compuestos con una acción antisicótica afectan a varios sistemas de DA en el cerebro. Se ha emitido la hipótesis de que la acción antisicótica puede estar unida al bloqueo de los receptores de DA en las estructuras límbicas subcorticales y corticales (J. Pharmacol. 25, 346, 1973; Lancet, 6 nov, 1027, 25 1976) o a un bloqueo de receptores de DA en el sistema de DA nigroestriatal (Intern. J. Neur. 6, 27-45, 1967).

30 Se dispone de varias técnicas para estudiar el bloqueo del receptor de DA en el cerebro. Un método se basa en la capacidad de los antisicóticos para bloquear los efectos de comportamiento inducidos por la apomorfina ago-

nista del DA. La apomorfina produce en las ratas y otras especies un síndrome característico que consiste en movimientos repetitivos (estereotipias) e hiperactividad, que parecen deberse a la activación de receptores de DA post-sinápticos en el cerebro (J. Pharm. Pharmacol. 19, 627, 1967; J. Neurol. Transm. 40, 97-113, 1977). Las estereotipias (masticación, lameduras, mordeduras) parece que reflejan principalmente la acción sobre los receptores de DA del sistema neostriatal (J. Psychiat. Res. 11, 1, 1974), mientras que el aumento de locomoción (hiperactividad) parece deberse principalmente a la activación de receptores de DA en las estructuras mesolímbicas (nucleus olfactorium, nucleus accumbens), (J. Pharm. Pharmacol. 25, 1003, 1973).

Cierto número de estudios han demostrado que los neurolépticos bloquean las estereotipias de apomorfina y que este bloqueo está relacionado con el bloqueo de la transmisión de DA medido por otras técnicas. Así pues, el efecto de antiapomorfina se correlaciona con cambios en la rotación total de DA (Eur. J. Pharmacol. 11, 303, 1970), con los estudios de fijación de receptor de DA (Life Science, 17, 993-1002, 1976) y lo más importante, con la eficacia antisicótica (Nature, 263, 388-341), 1976).

Métodos

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley que pesaban 225-275 g. Las ratas se observaron en cajas de Perspex [40(long.)x 25(anch.) x 30 (alto) cm.] y se puntuó el comportamiento a los 5, 20, 40 y 60 minutos después de la apomorfina. Los compuestos se inyectaron 60 minutos antes del clorhidrato de apomorfina (1 mg/kg) que se inyectó subcutáneamente en el cuello. Se encontró que esta dosis y esta

forma de administración producían una respuesta muy consistente y muy baja variación en la intensidad de la respuesta. Además, la apomorfina administrada subcutáneamente produjo también una hiperactividad muy consistente.

5 Directamente después de la inyección, los animales se colocaron en las cajas, uno por cada una. La puntuación de las estereotipias se efectuó por dos métodos separados. El primer sistema de puntuación era una versión modificada del sistema introducido por Costall y
10 Naylor (1973). La intensidad de la estereotipia se puntuó en una escala de 0-3 como sigue:

<u>Puntuación</u>	<u>Descripción del comportamiento estereotipado</u>
0	No hay cambio de comportamiento comparado con controles de disolución salina o animales sedados.
15 1	Olfateo discontinuo.
2	Olfateo continuo.
3	Olfateo continuo. Masticación, mordedura y lamedura..

20 En el segundo sistema, se puntuó el número de animales que mostraban hiperactividad causada por la apomorfina. Cada grupo constaba de 6-8 animales. Siempre se efectuaron simultáneamente grupos de control con disolución salina. Las ED_{50} son, en el primer sistema de puntuación (escala de 0-3) las dosis que reducen la intensidad de las estereotipias en un 50% durante el período de observación de 60 minutos. Las ED_{50} del segundo sistema de puntuación son las dosis que reducen el número de animales que muestran hiperactividad en un 50% en el
25 período de observación de 60 minutos. Las ED_{50} se calcu-

laron a partir de curvas de log de dosis-respuesta por el método de mínimos cuadrados a partir de 4-6 niveles de dosis con 6-8 animales por nivel de dosis.

Resultados

5

Los resultados se presentan en la Tabla 2. Los compuestos de la invención se compararon con el antipsicótico sulpirida (Life Science, 17, 1551-1556, 1975). Los resultados tabulados indican que los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de los receptores de DA en el cerebro. Debido a su capacidad para antagonizar tanto las estereotipias de la apomorfinina como la hiperactividad, probablemente bloquean los receptores de DA tanto en el área estriatal como límbica. (véase la introducción). Además, son considerablemente más activos que el medicamento antipsicótico sulpiride. Como hay una correlación altamente significativa entre el bloqueo de apomorfinina y la eficacia antipsicótica clínica (Nature, 263, 388-341, 1976), es muy probable que los compuestos de la presente invención muestren una acción antipsicótica altamente potente en el hombre.

10

15

20

25

30

TABLA 2

Capacidad para bloquear estereotipias e hiperactividad inducidas por apomorfinina

5	Compuesto según el Ejemplo nº	Estereotipias ED ₅₀ µmol/kg i.p.	Hiperactividad ED ₅₀ µmol/kg i.p.
	6	122	70
	7	23	11
	8	47	30
10	9	5,3	1,8
	10	5,8	3,0
	11	6,2	3,9
	12	> 178	~11
	13	3,3	0,33
15	14	5,6	0,83
	15	> 196	~123
	Sulpiride	293	50

20 Los compuestos de la invención se compararon también con el sulpiride en el mismo sistema de ensayo después de su administración oral. Los resultados se tabulan a continuación.

TABLA 3

25	Compuesto según el Ejemplo nº	Estereotipias ED ₅₀ µmol/kg p.o	Hiperactividad ED ₅₀ µmol/kg p.o.
	7	47 (19 mg/kg)	17 (7 mg/kg)
	9	8,2 (4,0 mg/kg)	5,5 (2,7 mg/kg)
	Sulpiride	> 586 (> 200 mg/kg)	> 586 (> 200 mg/kg)

30

Como puede verse, el sulpiride ha perdido toda actividad. Esto está en contraste con los compuestos ensayados de la invención, que son aún eficaces tras su administración oral.

5

10

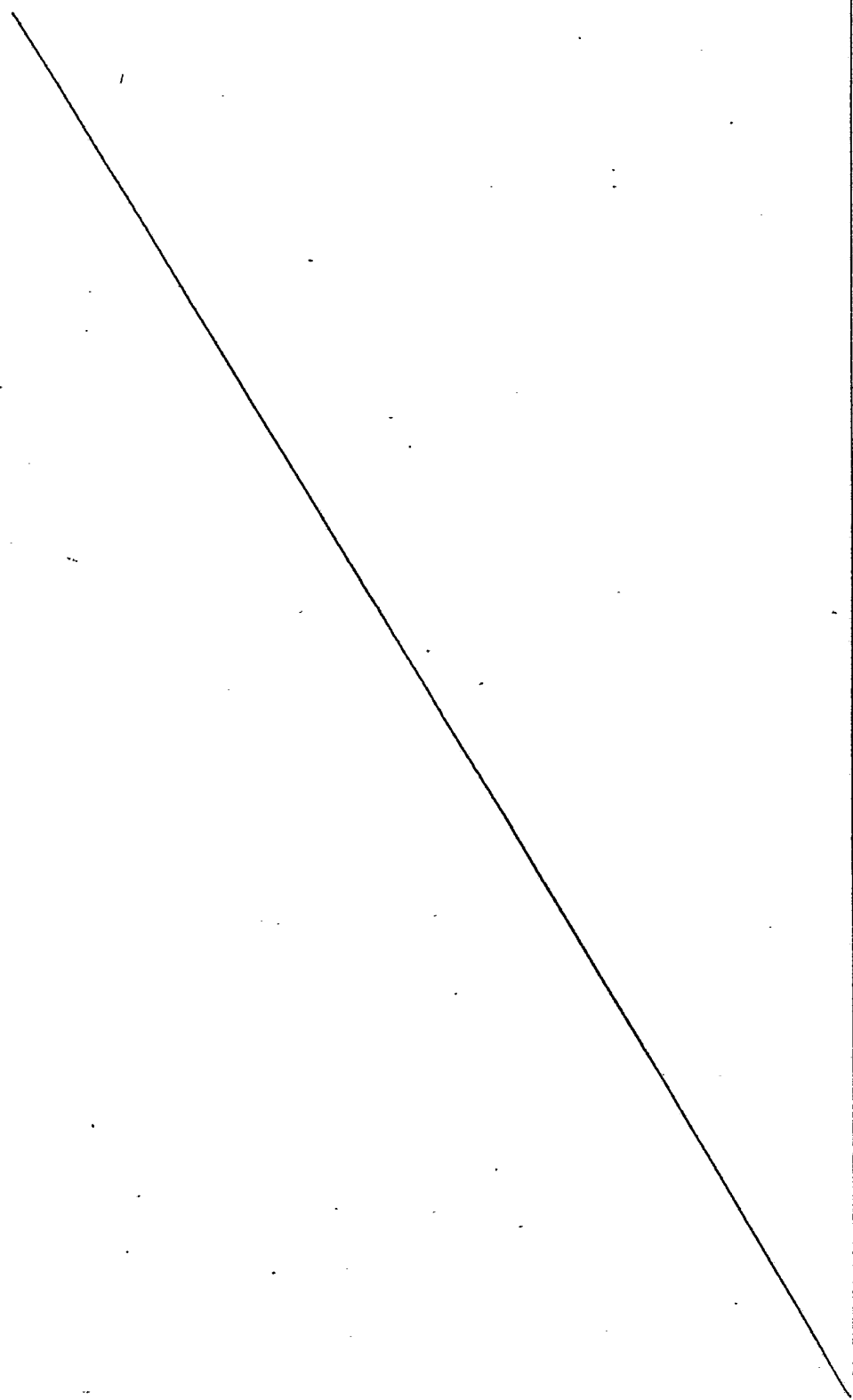
15

20

25

30

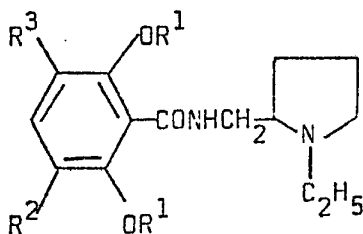
01.04.9



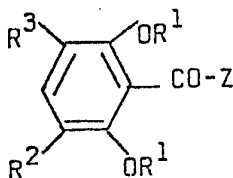
REIVINDICACIONES

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:

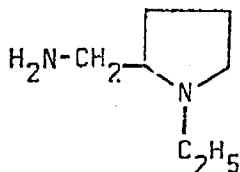
1ª.- Un procedimiento de preparación de 2,6-dialcoxibenzamidas de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, fórmula en la que R^1 representa un grupo alcoholo con 1-3 átomos de carbono, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado anteriormente y $-CO-Z$ es un grupo reactivo capaz de reaccionar con un grupo amino con formación de un resto amida, con



para la formación de un compuesto de fórmula I, y posterior conversión, si se desea, del compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o conversión en un estereoisómero sustancialmente puro del mismo.

5

2a.- Un procedimiento de preparación de 2,6-dialcoxibenzamidas.

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

10

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

Madrid, 10. ABR. 1979

P.A.

Alberfe de Elizaburu
Por Poder,

15

20

25

30