

321863

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 2092.



321863

## *Memoria Descriptiva*

*sobre*

"Procedimiento para la obtención de benzamidas básicamente substituídas".

=====

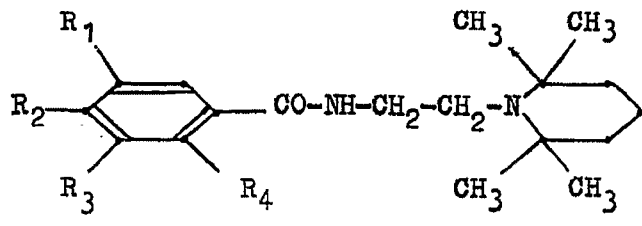
*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con nuevas benzamidas básicamente substituídas y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona benzamidas

5. básicamente substituídas de fórmula I,



I

en la que

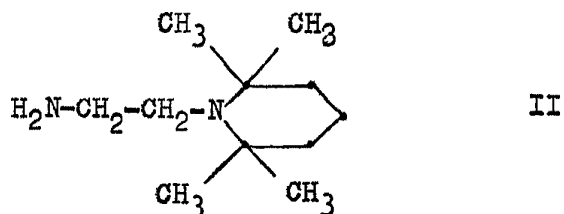
- 5. (a) uno de los símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, un segundo símbolo significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro o bromo o un radical metilo, y el tercer símbolo significa un átomo de hidrógeno o un radical sulfamoilo o nitro,  
o
- 10. (b) uno de los símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno y los dos símbolos restantes significan átomos de cloro,  
o
- 15. (c) cada uno de los símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa un radical metoxi,  
y  
R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno o - cuando R<sub>1</sub> significa sulfamoilo, R<sub>2</sub> significa cloro y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno - un átomo de cloro,  
y sus sales de adición de ácido.
- 20. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se acila

321863

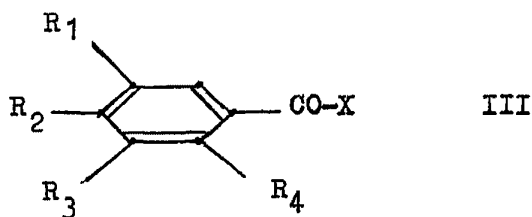
- 3 -



un derivado etilenodiamínico de fórmula II,



con un haluro benzóilico de fórmula III,



5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro o bromo, opcionalmente en presencia de un agente ligador de ácidos, cuando se desea la base libre se libera ésta de la sal resultante, y, cuando se desea una sal de adición de ácido, se salifica la base.

10. El material inicial de fórmula II es la 2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etilamina conocida; los siguientes son ejemplos de haluros benzóilicos de fórmula III adecuados: cloruro benzóilico, cloruro 3,4-diclorobenzóilico, cloruro 4-cloro-3-sulfamoil-benzóilico y cloruro 2,4-dicloro-5-sulfamoil-benzóilico.

15. Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:



- Se añade por gotas a 0-20°C mientras se agita una solución de un haluro benzofílico, preferentemente un cloruro benzofílico, de fórmula III en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloruro metilánico, tetracloruro de carbono, acetona, benceno o tolueno, preferentemente cloroformo, a una solución de una etilén diamina de fórmula II en el mismo disolvente. Los haluros benzofílicos de difícil solubilidad, por ejemplo el cloruro 4-cloro-3-sulfamoil-benzofílico, se añaden en forma pulverizada y en porciones o se suspenden en uno de los disolventes arriba indicados, después de lo cual se añade por gotas una solución de una etilén diamina II en el mismo disolvente.
- 5.
- 10.

- A menudo es ventajoso añadir un agente ligador de ácidos, por ejemplo una base orgánica terciaria, preferentemente trietil amina; sin embargo, esto generalmente no es absolutamente necesario ya que la etilén diamina de fórmula II usada para la reacción contiene un radical amino terciario aparte del radical amino primario que ha de ser acilado; este radical amino terciario es capaz de ligar el haluro de hidrógeno liberado durante la reacción.
- 15.
- 20.

- Con el fin de completar la reacción se sigue agitando la mezcla durante varias horas, por ejemplo durante 18 a 48 horas, y luego se calienta opcionalmente al reflujo durante una hora, después de lo cual pueden aislarse y purificarse los productos finales resultantes en forma de bases o en forma de sus sales en forma de por sí conocida.
- 25.

- Los compuestos de fórmula I pueden liberarse de las sales obtenidas de acuerdo con el procedimiento arriba
- 30.

321863

- 5 -



- ba indicado en la forma usual, por ejemplo por tratamiento con amoniaco diluido, un álcali acuoso o una resina intercambiadora de aniones que ha sido activada con un álcali. Las bases libres pueden ser convertidas con ácidos orgánicos o inorgánicos en las sales correspondientes; la producción de estas sales también forma parte de la presente invención. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, malónico, tartárico, metanosulfónico o p-toluenosulfónico.
- 5.
- 10.

- Las benzamidas básicamente substituidas producidas de acuerdo con el presente invento, hasta ahora desconocidas, especialmente la benzamida N-[2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etil]-4-cloro-3-sulfamólica, así como las correspondientes benzamidas 3,4-dicloro- y 2,4-dicloro-5-sulfamólicas, se caracterizan por valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, tienen un efecto antihipertensivo pronunciado que aparece lentamente y dura varias horas; este efecto también resulta cuando los compuestos se aplican peroralmente. La toxicidad de los compuestos es muy baja, siendo la DL<sub>50</sub> más de 1 g/kg. de peso del cuerpo de los animales de prueba cuando se aplica oralmente. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado en el tratamiento de la hipertonia, en cuyo caso se aplican preferentemente en la forma de sus sales hidrosolubles, fisiológicamente toleradas. Una dosificación diaria de promedio adecuada de los compuestos I es de 20 a 500 mg.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Los compuestos pueden usarse por sí mismos como



productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para administrarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los

5. compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
10. para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes, colorantes y aromatizantes.

15.

Algunos de los haluros benzofílicos de fórmula III usados como materiales iniciales son conocidos; los que son desconocidos pueden obtenerse del ácido benzoico correspondientemente substituidos mediante la reacción

20. usual con un adecuado agente de halogenación, por ejemplo cloruro tionílico, pentacloruro fosfórico o tribromuro fosfórico.

Algunos de estos ácidos benzoicos, sin embargo, no han sido descritos hasta ahora en la literatura; pueden producirse de compuestos conocidos, por ejemplo, como sigue: los ácidos 3-fluoro-5-nitro-, 3-fluoro-4-sulfamoil-, 3-bromo- y 3-fluoro-5-sulfamoil-benzoico pueden obtenerse por oxidación, por ejemplo con trióxido de cromo en ácido acético glacial o permanganato potásico en solución alcalina, de los toluenos correspondientemente

25.

30.

321863

- 7 -



disubstituidos que son conocidos, con la excepción de los dos derivados fluoro-sulfamólicos.

5. Estos derivados fluoro-sulfamólicos pueden obtenerse de 3-fluoro-p-toluidina o de 3-fluoro-m-toluidina (producida por reducción de 3-fluoro-5-nitrotolueno) como sigue: Se efectúa la diazotización, se hace reaccionar la sal diazónica con dióxido sulfúrico y cloruro cuproso y se convierte el derivado clorosulfonílico resultante en la sulfamida deseada con amoníaco.
10. El ácido 3-metil-5-sulfamoil-benzoico se produce haciendo reaccionar el ácido metil-sulfo-benzoico correspondiente con pentacloruro fosfórico, hidrolizando el dicloruro resultante para dar ácido 3-metil-5-cloro-sulfonil-benzoico y tratando este ácido con amoníaco.
15. La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.
- En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado. Los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.
20. EJEMPLO 1: N-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-4-cloro-3-sulfamoil-benzamida.
25. Se añaden en porciones y mientras se agita y enfría con hielo 12,7 g de cloruro 4-cloro-3-sulfamoil-benzóilico a una solución de 9,2 g de 2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etilamina en 120 cc de cloroformo y seguidamente se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras 48 horas. Se separa por filtración el hidrocloreto precipitado del compuesto mencionado en el título y se recristaliza en etanol/agua
- 30.

321863  
321863



(1:1); P.F. 293-295°.

5. Malonato ácido : Se disuelve el hidrocioruro arriba obtenido en una mezcla caliente de etanol/agua (1:1) y se añade a la solución un equivalente de solución acuosa de hidróxido sódico. La base que es de difícil solubilidad en agua se separa por filtración y se recoge en una solución acuosa caliente de la cantidad calculada de ácido malónico, con lo cual se obtiene una solución clara. El malonato ácido puro, con un P.F. de 173° (descomp.), cristaliza al enfriar.

10. EJEMPLO 2: N-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-3,4-dicloro-benzamida.

15. Se añade mientras se agita y se enfría una solución de 5,2 g de cloruro 3,4-dicloro-benzóico en 20 cc de cloroformo a una solución de 4,6 g de 2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etilamina en 60 cc de cloroformo. Después de una hora se deja calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y después de otras 48 horas se evapora la solución de la reacción clara hasta sequedad a presión reducida. Con fines de purificación se recristaliza el hidrocioruro resultante del compuesto indicado en el título en etanol; P.F. 245-247°.

20. Los compuestos siguientes se producen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1:

25. EJEMPLO 3: N-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-4-sulfamoi-benzamida.

P.F. del hidrocioruro 295-297°, después de cristalizar en metanol/agua (2:1).

30. EJEMPLO 4: N-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-4-fluoro-3-sulfamoi-benzamida.

321863

- 9 -



P.F. del hidrocioruro 273-275°, después de cristalizar en agua/etanol (7:3).

EJEMPLO 5: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-4-metil-3-sulfamoil-benzamida.

5. P.F. del hidrocioruro 290-292°, después de cristalizar en etanol/agua (1:1).

EJEMPLO 6: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-4-bromo-3-sulfamoil-benzamida.

10. P.F. del hidrocioruro 297-298°, después de cristalizar en agua/isopropanol (2:1).

EJEMPLO 7: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-3-sulfamoil-benzamida.

P.F. del hidrocioruro 277-278°, después de cristalizar en etanol/agua (1:1).

15. EJEMPLO 8: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-2,4-dicloro-5-sulfamoil-benzamida.

P.F. doble del hidrocioruro 139°/245-247°, después de cristalizar en agua.

20. Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2:

EJEMPLO 9: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-4-cloro-3-nitro-benzamida.

P.F. 261-264°, después de cristalizar en agua.

25. EJEMPLO 10: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-3-cloro-benzamida.

P.F. del hidrocioruro 243-245°, después de cristalizar en etanol.

EJEMPLO 11: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-4-cloro-benzamida.

30. P.F. del hidrocioruro 220-222°, después de cris-

321863

321863<sup>10</sup>

321863

talizar en isopropanol.

EJEMPLO 12: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-benzamida.

5. P.F. del hidrocioruro 258-259<sup>o</sup>, después de cristalizar en metil-etil cetona.

EJEMPLO 13: N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-3,4,5-trimetoxi-benzamida.

P.F. del hidrocioruro 245-247<sup>o</sup> (descomp.), después de cristalizar en etanol.

10. EJEMPLO 14: Ejemplo de una preparación medicinal: tabletas.

	<u>para cada tableta</u>	
Malonato ácido de N- $\sqrt{2}$ -(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etil-7-4-cloro-3-sulfamoi- -benzamida. (Compuesto del Ejemplo 1)	0,1260 g	70,00 partes
Estearato de magnesio	0,0010 g	0,56 partes
Acido esteárico	0,0020 g	1,11 partes
Pirrolidona polivinílica	0,0050 g	2,78 partes
Talco	0,0080 g	4,44 partes
Almidón de maiz	0,010 g	5,56 partes
Lactosa	<u>0,028 g</u>	<u>15,55 partes</u>
	0,180 g	100,00 partes

x) Corresponde a 0,10 g de la base libre.

15. Se mezcla el compuesto activo con el estearato de magnesio, la pirrolidona polivinílica, el talco, el almidón de maiz y la lactosa en estado seco. Se granula la mezcla con una solución alcohólica de ácido esteárico y agua y se comprime en tabletas.

321863

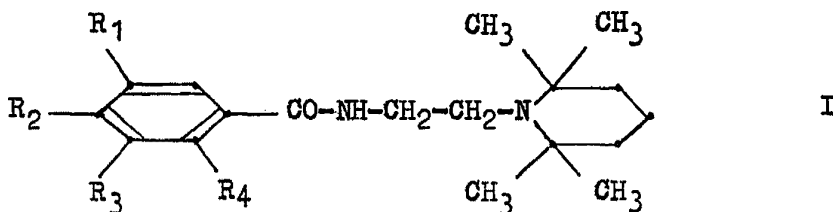
- 11 -



100 g de la masa de tabletas proporcionan teóricamente 555 tabletas, pesando cada una 0,180 g y conteniendo cada una 100 mg del compuesto activo.

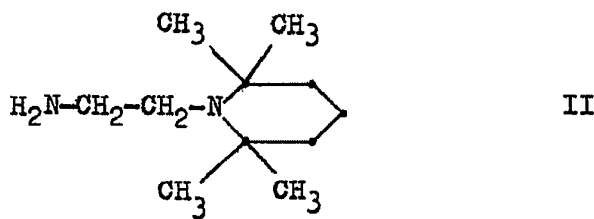
N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También
10. se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Suiza, con fechas 19 de enero de 1965 nº 734/65; 6 de abril de 1965 nº 4769/65 y 25 de agosto de 1965 nº 11953/65; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZAMIDAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
20. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de benzamidas básicamente sustituidas" de fórmula I,

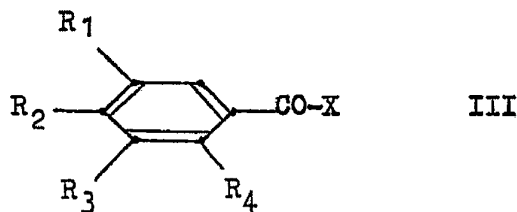


en la que: (a) uno de los símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, un segundo símbolo significa un

- átomo de hidrógeno, fluoro, cloro o bromo o un radical metilo, y el tercer símbolo significa un átomo de hidrógeno o un radical sulfamilo o nitro, ó (b) uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno y los dos símbolos restantes significan átomos de cloro, ó (c) cada uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa un radical metoxi, y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o - cuando  $R_1$  significa sulfamilo,  $R_2$  significa cloro y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno - un átomo de cloro, caracterizado porque se acila un derivado etileno diamínico de fórmula II,



con un haluro benzofílico de fórmula III,



- en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro o bromo, cuando se desea la base libre, se libera ésta de la sal resultante, y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se salifica la base libre con un ácido orgánico o inorgánico.

321863

- 13 -



2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en presencia de un agente ligador de ácidos.

5. 3ª.- "Procedimiento para la obtención de benzamidas básicamente substituidas"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 17 ENE 1966

10.

SANDOZ, A.G.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
E. p. - Firmado: F. Hernández Ruiz