

369930

P.- 42.147

62
P.V. 161.593
P.V. 171.761

AGENCIA	
COZ	R.61
SUN	D K

26 JUL 1969

Memoria descriptiva



1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE

~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en 46, Boulevard de Latour-Maubourg, París, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BENZAMIDAS HETEROCICLICAS" (Clase Internacional CO7d)

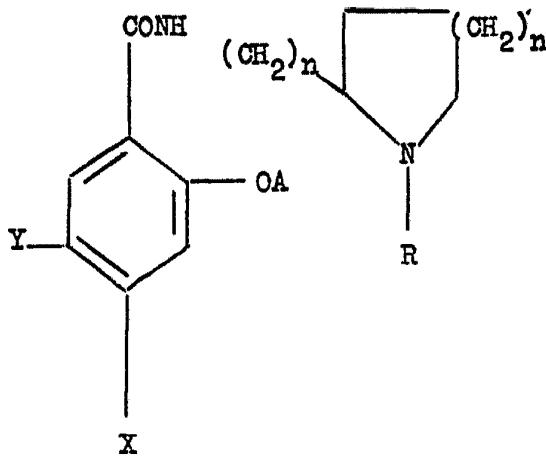
25 AGO



El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevas benzamidas heterocíclicas que responden a la fórmula siguiente:

5

101



15

20

en la cual: A y R son radical alilo y alcoholo inferior; X es un radical alcoholo inferior o hidroxilo; Y es un halógeno tal como Cl, Br, F; n es un número entero inferior a 4; m es un número entero inferior a 4.

El invento comprende igualmente:

25

30

369930



25, 11

- las sales por adición de las bases antes descritas con un ácido mineral, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, o un ácido orgánico, por ejemplo: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido acético;

5

- o las sales de amonio cuaternario obtenidas haciendo reaccionar las bases antes descritas con un agente alcoholante alifático o aromático tal como el cloruro de metilo, el bromuro de metilo, el sulfato dimetilico, el para-toluensulfonato de metilo; así como los procedimientos de preparación de los compuestos antes descritos:

10

Queda bien entendido que cuando los compuestos del invento poseen en su fórmula química uno o varios átomos de carbono asimétricos, las formas dextrógiras y levógiras constituyen parte del invento.

15

Los compuestos del invento poseen interesantes propiedades farmacológicas tales como, por ejemplo: antieméticas, espasmogénicas, analgésicas.

20

La preparación de los compuestos del presente invento consiste fundamentalmente en partir de un ácido 2-alcoxi-benzoico sustituido que se amidifica por acción de una amina heterocíclica conveniente pasando por el compuesto intermedio, ya sea el éster, ya sea el cloruro de ácido.

25

La preparación de los compuestos siguientes está dada a título de ejemplo y sin limitar en nada el invento:

30

Ejemplo I : N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-

369930



2-metoxi-4-metil-5-clorobenzamida.

Etapa A : 2-hidroxi-4-metil-5-cloroacetofeno-
na.

5

En un matraz de fondo redondo de 1 litro -
se introducen 194 g (1 mol) de 2-cloro-5-acetoxi-tolueno
y 150 g de cloruro de aluminio anhidro. Se produce un --
vivo calentamiento y la formación de una masa pastosa. --
Se calienta la mezcla durante 1 hora y 30 minutos a 120°
C. Se enfría, y se añaden en pequeñas porciones 1,500 li-
tros de agua caliente. Se acidifica con ácido clorhídri-
co, se forma un aceite amarillo que es decantado y extraí-
do con cloruro de metileno. Se lava la solución orgánica
con ácido clorhídrico, se diluye y se seca sobre cloruro
de calcio. Se expulsa bajo vacío el cloruro de metileno
y se destila el residuo. Se obtienen 173 g (rendimiento
72 %) de 2-hidroxi-4-metil-5-cloroacetofenona.

10

15

20

Etapa B : 2-metoxi-4-metil-5-cloroaceto-
fenona.

25

En un matraz de fondo redondo de 2 litros,
provisto de un agitador, de un refrigerante y de un termó-
metro, se introducen 153 g (0,82 moles) de 2-hidroxi-4-
metil-5-cloroacetofenona y 600 ml de acetona. Se calien-
ta a 40° C y se añaden 103 g (0,82 moles) de sulfato dime-
tílico y 115 g de carbonato de potasio. Se calienta la -
mezcla a reflujo durante 2 horas y se expulsa la acetona.
Se diluye con 1,500 litros de agua. La 2-metoxi-4-metil-
5-cloroacetofenona formada cristaliza, es filtrada con --

30

369930



succión, y lavada con agua. Se obtienen 107 g (rendimien²⁵to 64 %) de producto (punto de fusión 80-81° C).

5

Etapa C : Acido 2-metoxi-4-metil-5-clorobenzoico.

10

15

20

En un matraz de fondo redondo de 5 litros se introducen 450 ml de sosa al 30 % y 1800 ml de agua. Se enfría a 0° C y se hacen pasar por la mezcla 118 g de cloro. Se añade entonces el producto obtenido en la etapa B en pequeñas porciones. Se calienta a continuación durante 1 hora a 60° C. Hay disolución de la mezcla y a continuación formación de un precipitado abundante de la sal de sodio del ácido benzoico formado. Se redisuelve en caliente en 3,500 litros de agua. Se hace pasar la solución por negro animal y se precipita el ácido 2-metoxi-4-metil-5-clorobenzoico formado por adición de ácido clorhídrico diluido. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 62 g (rendimiento 69 %) de producto (punto de fusión 133-134° C).

25

Etapa D : Cloruro de 2-metoxi-4-metil-5-clorobenzoilo.

30

En un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de un refrigerante, se introducen 87 g de cloruro de tionilo y aproximadamente 31 g de ácido 2-metoxi-4-metil-5-clorobenzoico, y se calienta en baño de agua a 30° C. Hay disolución prácticamente inmediata, y después

369930



28 JUN

reprecipitación. Se añaden 31 g más de ácido. Se obtiene un precipitado rosa muy denso. Se añaden entonces 41 g de cloruro de tionilo y se calienta a 50-55° C. Al cabo de 3/4 de hora a esta temperatura, como no se ha disuelto todo, se realiza el caldeo más a fondo hasta la disolución (70-75° C). A continuación se expulsa bajo vacío en baño de agua el cloruro de tionilo en exceso. Se obtienen 79 g (rendimiento 99 %) de cloruro de 2-metoxi-4-metil-5-clorobenzoilo. (Punto de fusión 106-107° C).

10

Etapa E : N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-clorobenzamida.

En un matraz de fondo redondo de 1 litro - provisto de un agitador, de un termómetro y de un embudo de goteo, se introducen 46 g (0,36 moles) de 1-etil-2-aminometilpirrolidina y 45 ml de metil etil cetona. Manteniendo la temperatura de la mezcla hacia 5° C, se vierten gota a gota 79 g (0,36 moles) de cloruro de 2-metoxi-4-metil-5-clorobenzoilo disueltos en 400 ml de metil etil cetona. La introducción exige 1 hora aproximadamente. Hay entonces precipitación del clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-clorobenzamida, que es filtrado con succión, lavado sobre filtro con metil etil cetona y secado con aire. Se obtienen 114 g (rendimiento 91 %) de producto bajo la forma de cristales blancos, (punto de fusión 162-163° C).

20

25

30

Ejemplo II. N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-

369930



metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida.

Etapas A : 2-hidroxi-4-benciloxibenzoato de metilo.

5

En un matraz de fondo redondo de 3 litros provisto de un agitador estanco, de un refrigerante a reflujo y de un termómetro, se introducen 251 g (1,5 moles) de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo y 1100 ml de acetona. Se obtiene una solución a la que se añaden 20 g de cloruro de bencilo. Se calienta a 40° C y se introducen lentamente 220 g de carbonato de potasio. Se observa un ligero caldeo, elevándose la temperatura hasta 52° C. Se añaden entonces 21 g de yoduro de sodio. Se calienta a continuación a reflujo durante 13 horas y 30 minutos. Una vez terminada la reacción, se destilan 800 ml de acetona y se recoge el residuo con 3,5 litros de agua. Las sales minerales se disuelven y el derivado bencílico precipita. Es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Se obtienen 382 g (rendimiento 99 %) de 2-hidroxi-4-benciloxibenzoato de metilo (punto de fusión 103° C).

10

15

20

25

Etapas B : 2-metoxi-4-benciloxibenzoato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 3 litros provisto de un agitador estanco, de un refrigerante a reflujo y de un termómetro, se disuelven 299 g (1,2 moles) de 2-hidroxi-4-benciloxibenzoato de metilo en 800 ml

30

369930



de acetona en caliente, y después se añaden 190 g de sulfato de metilo, 192 g de carbonato de potasio y 17 g de yoduro de sodio. Se calienta a reflujo hasta que 0,2 -- ml de solución transparente diluída en 2 ml de alcohol -- no proporcionen más que una coloración débil con unos vestigios de cloruro férrico, o ya ninguna coloración. La reacción dura 4 horas.

Se destilan entonces 600 ml de acetona y se recoge el residuo con 2 litros de agua. Las sales minerales se disuelven y el éster metílico cristaliza. Es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Se obtienen 283 g (rendimiento 90 %) de 2-metoxi-4-benciloxibenzoato de metilo. (Punto de fusión 91° C).

Etapa C : 2-metoxi-4-hidroxibenzoato de metilo.

El producto obtenido en la etapa B es hidrogenado en autoclave en el seno de alcohol con níquel Raney como de catalizador. La hidrogenación se efectúa a 50° C y dura 2 horas y 30 minutos. Se enfría, se filtra con succión el níquel y se expulsa el alcohol bajo vacío. El 2-metoxi-4-hidroxi-benzoato de metilo formado cristaliza, y sera utilizado tal como está para la etapa siguiente.

Etapa D : 2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzoato de metilo.

En un matraz de fondo redondo del 1 litro provisto de un agitador y de un termómetro, se introdu-

369930

cen 55 g (0,3 moles) de 2-metoxi-4-hidroxibenzoato de me-
tilo y 300 ml de ácido acético. Se calienta hasta 60-70°
C para disolver la totalidad, y se enfría a 35° C : el -
éster recristaliza. Se añaden entonces 40 g de clorosuc-
cinimida en porciones, y después se calienta a 50-55° C.
5 La totalidad se disuelve y después cristaliza el éster --
clorado. La mezcla es mantenida durante 20 horas aproxi-
madamente a 50-55° C. Entonces no quedan en solución - -
más que vestigios de clorosuccinimida. Se enfría, se aña-
10 den 3 litros de agua, se filtra con succión, se lava con
agua y se seca. Se obtienen 59 g (rendimiento 90 %) de
2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzoato de metilo.

15 Etapa E : N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2
-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml --
que tiene montada encima una columna de Vigreux de 40 - -
cm, se introducen 57 g (0,25 moles) de 2-metoxi-4-hidro-
20 xi-5-clorobenzoato de metilo, 200 ml de xileno y 67 g - -
(0,26 moles x 2) de 1-etil-2-aminometilpirrolidina. La
totalidad se disuelve y después se observa una ligera re-
cristalización. Se calienta y se destila lentamente a --
64° C, el alcohol metílico formado, bajo forma de azeó--
25 tropo, con el xileno. En 1 hora se destilan 12 ml de mez-
cla azeotrópica y después, en 1 hora más, un poco de xi-
leno a 130° C. En total se tiene 47 ml de destilado que
contienen 9 ml de alcohol. Se obtienen 139 g de un lí-
quido pardo. El producto obtenido es redissuelto en 150

30

369930



en 150 ml de agua caliente y es acidificado con 65 ml de HCl concentrado. Por enfriamiento, cristaliza el clorhidrato. Es filtrado con succión hacia 10° C y es lavado con 30 ml de agua helada. Se obtienen 80 g (rendimiento 98 %) de clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida (punto de fusión 207-208° C).

10 Ejemplo III : N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida dextrógira.

La etapas A a D son similares a las descritas en el Ejemplo II.

14 Etapas E: En un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de una columna de Vigreux de 40 cm, se introducen 40 g (0,184 moles) de 2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzoato de metilo, 160 ml de xileno y 35,5 g de 1-etil-2-aminometilpirrolidina dextrógira, y se calienta suavemente. La totalidad se disuelve desde el comienzo del caldeo. Se destila entonces el alcohol metílico formado bajo forma de azeótropo metanol-xileno a 61-63° C. Al final de la reacción, se destila un poco de xileno. En 90 minutos se han destilado 40 ml que contienen 7 ml de alcohol metílico. El xileno y la amina en exceso son destilados entonces bajo vacío. El residuo es sólido. Es recogido con 300 ml de agua, filtrado con succión, lavado hasta neutralidad con fenolftaleína y secado a 60° C. Se obtienen 58 g (rendimiento 100 %) de

369930

26 JUL



5 N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-4-hidroxi-5-clorobenzamida al estado de base, que se transforma en clorhidrato. A este efecto, se disuelve la base en 200 ml de alcohol absoluto y se vierte una solución alcohólica de 14,5 ml de ácido clorhídrico concentrado en 40 ml de alcohol. El clorhidrato cristaliza, es filtrado con succión, lavado con alcohol y secado con aire. Es un sólido blanco. (Punto de fusión : 228° C); $n_D^{20} = + 8^{\circ}$ (5%, en agua).

10

EJEMPLO IV : N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida levógira.

15

Las etapas A a D son similares a las descritas en el Ejemplo II.

20

Etapas E.- En un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de una columna de Vigreux de 40 cm, se introducen 32 g (0,15 moles) de 2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzoato de metilo, 120 ml de xileno y 23 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina levógira y se calienta suavemente. Se obtiene una solución. Se destila entonces el alcohol metílico formado bajo forma de azeótropo metanol-xileno a 60-62° C en 1 hora aproximadamente. Al final de la reacción, se destilan 10 ml más de xileno a 135° C. En el destilado se recuperan 5 ml de alcohol, por 6 ml de teoría.

25

30

El xileno y la amina en exceso son entonces destilados bajo vacío. El residuo sólido es recogido

369930



con 600 ml de agua, filtrado con succión, lavado hasta neutralidad con fenolftaleína y secado a 45° C. Este producto es disuelto en 130 ml de alcohol absoluto y se vierten 4,9 g de ácido clorhídrico anhidro disueltos en 30 ml de alcohol + 4 ml de agua. Cristaliza el clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida levógira formada. Es filtrado con succión y lavado con alcohol: Es un sólido blanco que pesa 44 g (rendimiento 89 %). (Punto de fusión 217-220° C); $\alpha_D^{20} = -8^{\circ} ()5\%$ en agua).

EJEMPLO V : Bromometilato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida.

55 g (0,175 moles) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida son disueltos en caliente en 165 ml de alcohol absoluto, y después se enfría la solución obtenida. Se añaden 18 g de bromuro de metilo y se deja reaccionar durante 84 horas. Se encuentran entonces en la solución 0,158 moles de Br⁻. Se observan algunos cristales gelatinosos en suspensión. La totalidad del alcohol es entonces destilada. El residuo obtenido comienza a cristalizar al cabo de 3 días. Es entonces recogido por 50 ml de alcohol absoluto, filtrado con succión, lavado y secado con aire. Se obtiene un sólido blanco (punto de fusión 185-186° C) constituido por el bromometilato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida.

Los compuestos del invento han constituido el objeto de estudios farmacológicos y clínicos, con

369930

26 JUL



vistas a determinar por una parte su atoxicidad y, por otra parte, su actividad antiemética.

Las toxicidades agudas que han sido estudiadas en el ratón han mostrado que los compuestos, objeto del presente invento, tienen una toxicidad enteramente compatible con un empleo terapéutico. Se han resumido a título de ejemplo en la tabla siguiente:

10	COMPUESTOS	DL ₅₀ en mg/kg de compuesto al estado de base			
		Per oral	Intravenosa	Intraperitoneal	Subcutánea
15	N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-clorobenzamida	302-322	29,5-28,6	102-107	201-204
20	N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida racémica	886-931	143-139	2019-280	448-470
	N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida dextrógira		113-122		
25	N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida levógira		140-144		
30	Bromometilato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxi-5-clorobenzamida		60-61,5		

4-7-69

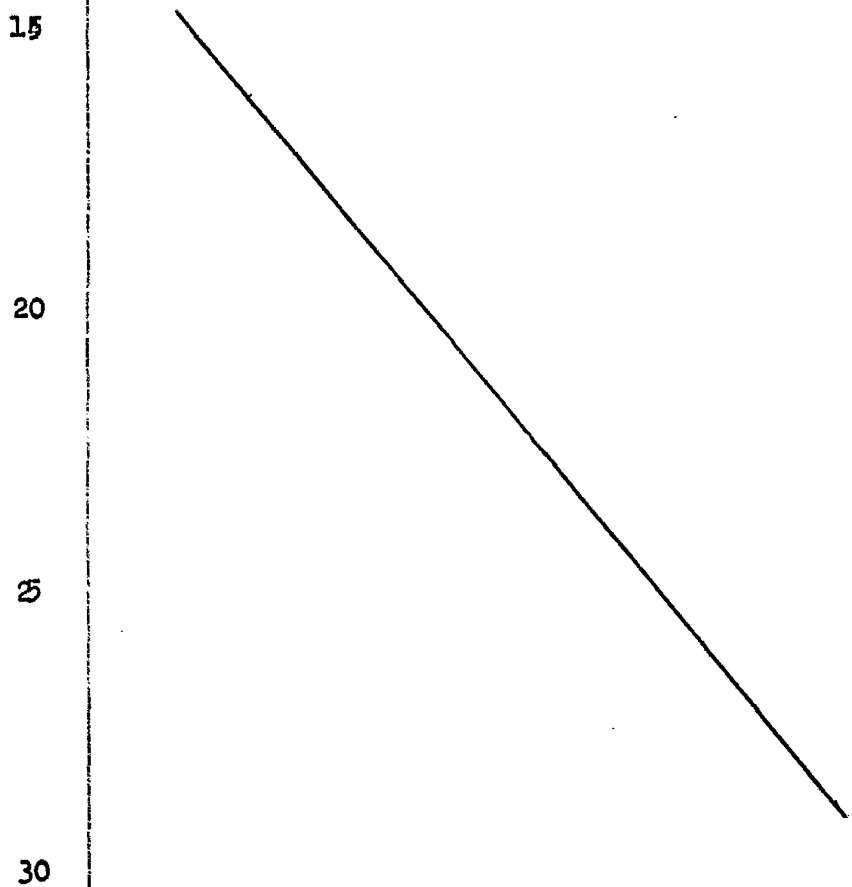
- 13 369930



La acción antiemética de estos compuestos sobre los centros del vómito ha sido estudiada en el perro con ayuda de la apomorfina de acuerdo con la técnica de CHEN y ENSOR, recogida por DUCROT y P. DECOURT. Se ha
 5 trabajado sobre lotes de cuatro perros.

La apomorfina ha sido administrada por --
 vía subcutánea en la dosis de 0,10 mg/kg. Los compues--
 tos a estudiar son administados 30 minutos antes, igual--
 mente por vía subcutánea. Los vómitos han sido contados
 10 en los 30 minutos después de la inyección de la apomorfi--
 na.

Las cifras siguientes han sido extraídas --
 de los resultados experimentales para varios de los com--
 puestos del presente invento.



369930



	C O M P U E S T O	Grado de la protección con la dosis de 250 µg/kg (base)
5	N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-clorobenzamida	100 %
10	N (1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxí-5-clorobenzamida racémica	100 %
15	N (1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxí-5-clorobenzamida dextrógira	100 %
20	N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-4-hidroxí-5-clorobenzamida levógira	100 %

25 Los resultados experimentales han sido -- confirmados en clínica, donde los productos han sido administrados bajo la forma de comprimidos o de ampollas de una sal farmacológicamente aceptable.

30 Los tratamientos no han dado lugar, bajo las condiciones clínicas que corresponde a la farmacodinám

369930

25



mia, a ninguna manifestación de intolerancia medicamento-
sa. Los vómitos han cesado rápidamente y no han reapare-
cido después de la interrupción del tratamiento.

5 Los compuestos antieméticos según el pre-
sente invento pueden ser administrados bajo la forma de -
una sal farmacológicamente aceptable al estado de compri-
midos en forma de grageas, ampollas inyectables o para --
aerosoles, supositorios, sacaruro granulado, jarabe edul-
corante.

10

Esta solicitud que corresponde a la presen-
tada en Francia, el 1 de agosto de 1.969, bajo el número
PV 161-593, y el 29 de octubre de 1.968, bajo el número -
PV 171-761, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
15 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

30

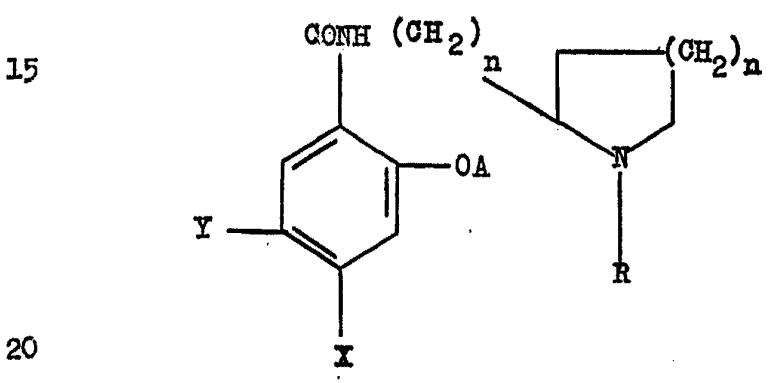
369930

20

REIVINDICACIONES

5 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 siguientes:

10 1.- Un procedimiento de preparación de benzamidas heterocíclicas racémicas, dextrógiras o levógiras que responden a la fórmula siguiente:



25 en la cual: A y R son radicales alilo o alcoholo inferior; X es un radical alcoholo inferior o hidroxilo; Y es un halógeno tal como Cl, Br, F; n es un número entero inferior a 4; m es un número entero inferior a 4;

18.4.72

369930

- 7 OCT.



así como de sus sales por adición con un ácido mineral
(por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico)
u orgánico (por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico,
láctico, acético) y sus sales de amonio cuaternario, ca-
5 racterizado porque se amidifica un ácido 2-alcoxi-benzoí-
co sustituido por acción de una amina heterocíclica con-
veniente, pasando por el compuesto intermedio, ya sea el
éster, ya sea el cloruro de ácido, y porque, en caso de-
seado, se hace reaccionar el producto obtenido con un
10 agente alcoholante alifático o aromático.

2.- Un procedimiento según la reivindicación
1, en el que la preparación de las sales de amonio cua-
ternario, mencionadas se efectúa con ayuda de un agente
alcoholante alifático o aromático elegido de entre los
15 grupos constituidos por cloruro de metilo, bromuro de
metilo, sulfato de dimetilo y paratoluensulfonato de me-
tilo.

3.- Un procedimiento de preparación de benza-
midas heterocíclicas.

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

Esta Memoria consta de dieciocho hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 OCT. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.