

415414



F.C. 7-II-75

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C, D//A61K

P.- 54.309

76/8

MEMORIA DESCRIPTIVA

+ 15414

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIE-  
LLES DE L'ILE-DE-FRANCE

sociedad anónima francesa

establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg, 75340  
Paris Cedex 07, Francia.

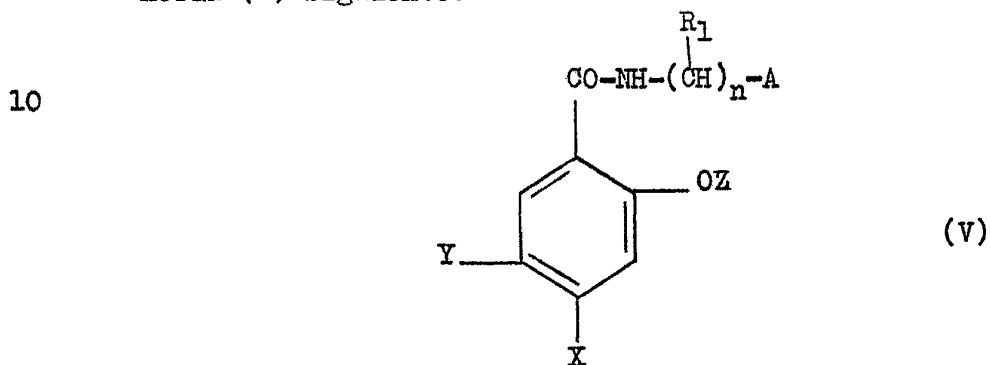
por: "METODO DE PREPARACION DE 2-ALCOXI-BENZAMIDAS SUS-  
TITUIDAS EN LAS POSICIONES 4 Y 5"  
(Clase Internacional C07c)

415414



P.- 54.309  
76/8

5 El presente invento se refiere a un nuevo método de preparación de 2-alcoxi-benzamidas sustituidas en las posiciones 4 y 5, que responden a la fórmula general (V) siguiente:



de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de sus sales de amonio cuaternarias obtenidas haciendo reaccionar estas benzamidas con un agente alcoholante alifático o aromático.

20 En la fórmula anterior:

$R_1$  puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

Z puede ser un radical alcoholo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono,

X puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo nitro o acilamino,

25

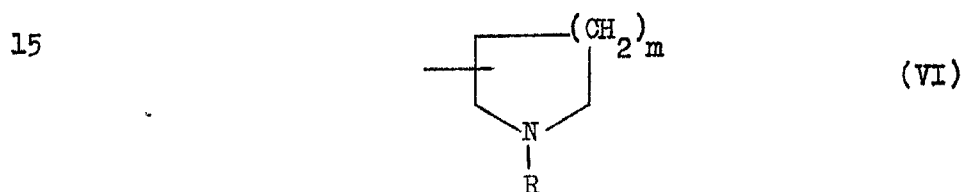


Y puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo  $\text{SO}_2\text{R}_2$  donde  $\text{R}_2$  es un grupo amino o monoalcohilamino o dialcohilamino o alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono o halogenoalcoholo,

5 n puede ser un número entero inferior o igual a 3,

A puede ser o bien un radical de la forma  $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{array}$ , sien-

10 do  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  grupos alcoholos idénticos o diferentes de bajo peso molecular y que pueden formar con el nitrógeno un heterociclo, o bien un radical heterocíclico de la fórmula (VI):



en la cual:

20 R puede ser un radical alcoholo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono,

m puede ser un número entero inferior o igual a 4.

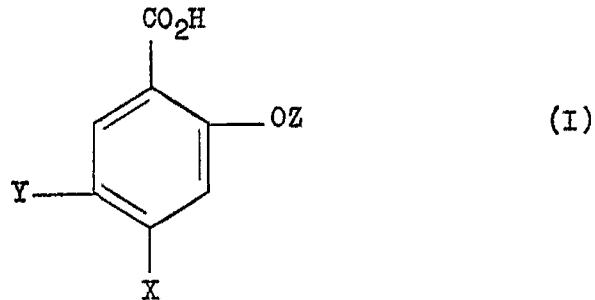
25 El método de preparación del invento consiste esencialmente en la reacción del ácido 2-alcoxi-benzoico sustituido en las posiciones 4 y 5 de fórmula ge-

415414



neral (I):

5



en la cual Z, X e Y tienen los significados antes mencio-  
 nados, con un éster de ácido halofórmico de fórmula ge-  
 neral (II)  $MCO_2B$ , en la cual M es un átomo de halógeno  
 10 y B un grupo alcohol, haciendo reaccionar el anhídrido  
 de ácido alcoholcarbónico formado (III) con una diamina  
 de fórmula general (IV):

15

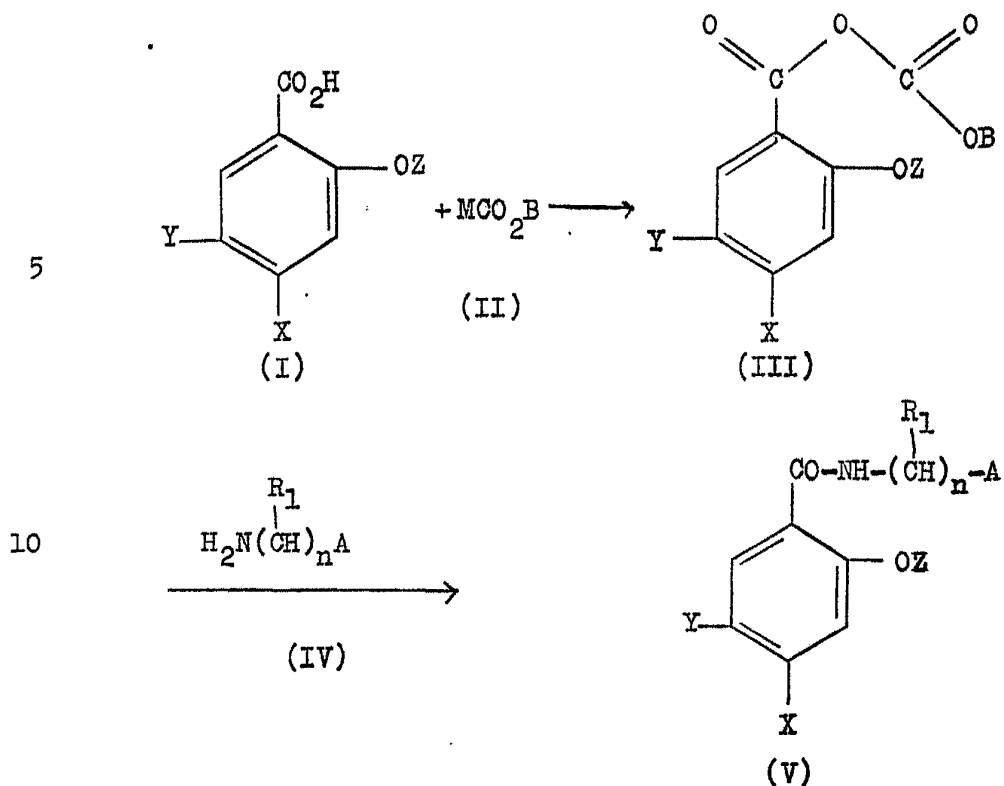


en la cual  $R_1$ , n y A tienen los significados antes cita-  
 dos, para formar la benzamida deseada (V).

20

El procedimiento según el invento, está resumi-  
 do en el esquema siguiente:

25



El ácido 2-alcoxi-benzoico sustituido en las posiciones 4 y 5 (I), definido anteriormente, que sirve de materia prima, ha sido descrito por la firma solicitante en la patente de EE.UU. 3.342.826, concedida el 19 de septiembre de 1967, de la cual la firma solicitante es cesionaria.

La reacción, según el invento, del ácido benzoico sustituido (I) con el éster del ácido halofórmico (II) puede ser efectuada en un disolvente inerte en presencia de una alquilamina. No es necesario aislar el anhídrido de ácido alcohilcarbónico formado (III).

415414



En las formas de realización preferidas del in  
vento:

- Z puede ser un grupo metilo,
- X puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo acetamido,
- 5 Y puede ser un grupo sulfamoilo, metilsulfonilo, etil-  
sulfonilo, propilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo,  
metilsulfamoilo,
- R<sub>1</sub> puede ser un grupo metilo y un átomo de hidrógeno,  
n puede ser un número entero igual a 0, 1, 2,
- 10 A puede ser un radical dietilamino, un radical hetero-  
cíclico tal como N-etil-2-pirrolidino, N-etil-3-pipe-  
ridilo, N-etil-2-piperidilo, N-alil-2-pirrolidilo,
- m puede ser un número entero igual a 1 ó 2,
- R puede ser un grupo etilo, alilo,
- 15 M puede ser un átomo de cloro,
- B puede ser un grupo etilo, isobutilo,

Los compuestos así obtenidos encuentran prin-  
cipalmente aplicación en el sector farmacéutico como an-  
tieméticos, modificadores del comportamiento digestivo  
y psicótropos.

20

Para mejor comprender las características téc-  
nicas y las ventajas del presente invento a continuación  
se van a describir algunos ejemplos de realización, de-  
biendo entenderse que los mismos no son limitativos en  
25 cuanto a su modo de utilización y en cuanto a las apli-



caciones que de ellos se puedan hacer.

EJEMPLO I

N-(1-etil-2-piperidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida

5                   En un matraz de fondo redondo de tres bocas de  
2 litros, se introdujeron 810 ml de dioxano, 58 g de áci  
do 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico y 40 ml de trietilamina,  
después, enriéndolo, 25 ml de cloroformiato de etilo.  
La mezcla se dejó bajo agitación durante cuarenta minutos  
10 a la temperatura ambiente, y después se añadieron 46 g  
de 1-etil-2-aminometil-piperidina manteniendo la tempera  
tura a 20°C. La mezcla reaccioante se dejó bajo agitación  
durante cinco horas después del final de la introducción  
de la amina.

15                   Después de filtración, el disolvente se desti  
ló bajo vacío. Después de adición de 300 ml de agua y de  
50 ml de amoniaco al residuo, la benzamida esperada cris  
taliza. Después de filtrado con succión, lavado con agua  
y secado a 50°C, se obtuvieron 32 g de benzamida (P. de  
20 F.: 167-168°C).

Por recrystalización en alcohol de 95%, se ob  
tuvieron 25 g de N-(1-etil-2-piperidilmetil)-2-metoxi-5-  
-sulfamoilbenzamida (P. de F. : 168-169°C).

25

3-5-73

415414



EJEMPLO II

Clorhidrato de N-(1-etil-3-piperidil)-2-metoxi-5-etil-  
sulfonilbenzamida

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros, se introdujeron 61 g de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico y 810 ml de dioxano. Bajo agitación, se añadieron 35 ml de trietilamina, y después, gota a gota, 25 ml de cloroformiato de etilo.

10 La mezcla se mantuvo bajo agitación durante cuarenta minutos a la temperatura ambiente y después se añadieron gota a gota 40 g de 1-etil-3-aminopiperidina, a una temperatura de 20°C. Se observó la formación de un precipitado.

15 La agitación se mantuvo durante cuatro horas a la temperatura ambiente, y después el precipitado se filtró con succión, y se lavó con 50 ml de alcohol helado.

20 El disolvente del filtrado se destiló bajo vacío y el residuo obtenido se trató con 300 ml de agua y 150 ml de amoníaco al 30% (pH = 10). Después de haber extraído la mezcla con 450 ml de cloruro de metileno, los disolventes de extracción se secaron sobre sulfato de magnesio, y se destilaron a vacío.

25 El residuo obtenido se disolvió en 25 ml de alcohol y se añadió una disolución de ácido clorhídrico



5 en etanol hasta un pH = 1. El clorhidrato de benzamida  
esperado cristalizó. Después de filtrado con succión, se  
cado en estufa a 50°C, se obtuvieron 23 g de clorhidrato  
de N-(1-etil-3-piperidil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzami  
da (P. de F.: 187°C).

#### EJEMPLO III

#### Clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil-2-metoxi-5- -propil-sulfonilbenzamida

10 De una manera semejante a la descrita anterior  
mente, la acción del ácido 2-metoxi-5-propilsulfonilben-  
zoico sobre el cloroformiato de etilo, en presencia de  
trietilamina, después del compuesto obtenido con la 1-etil-  
-2-aminometilpirrolidina condujo a la obtención del clor-  
15 hidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-propil  
sulfonilbenzamida (P. de F.: 150°C).

#### EJEMPLO IV

#### Oxalato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-tri- 20 fluorometilsulfonilbenzamida

En un matraz de fondo redondo de tres bocas  
de 2 litros, se introdujeron 634 ml de dioxano, 50 g de  
ácido 2-metoxi-5-trifluorometilsulfonilbenzoico, 27,4 ml  
de trietilamina, y después gota a gota 20 ml de clorofo-  
25 rmiato de etilo. A esta mezcla, se añadieron 32,6 g de

415414



N-etil-2-aminometil-pirrolidina a una temperatura inferior a 25°C.

5 La mezcla se dejó bajo agitación durante siete horas a temperatura ambiente, y después se filtró. Después de haber llevado el filtrado a un pH alcalino con amoníaco, los disolventes se destilaron bajo vacío. El aceite obtenido se trató con 500 ml de amoníaco y la mezcla se dejó dos días a 4°C.

10 Después de filtrado con succión del precipitado formado, lavado con agua y secado en estufa a 40°C, se obtuvieron 65 g de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-trifluorometilbenzamida (P. de F.: 77-78°C. Rendimiento: 93,8%).

15 A una solución de 60 g de esta benzamida en 1 litro de éter sulfúrico, se añadió una solución de 19 g de ácido oxálico en 1500 ml de éter.

20 La capa etérea se separó del precipitado formado y se añadieron 750 ml de acetona. Los cristales obtenidos se filtraron con succión, se secaron y se obtuvieron 60 g de oxalato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-trifluorometilsulfonilbenzamida (P de F : 147-148°C. Rendimiento: 81,4%).

25

3-5-73

EJEMPLO VN-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-metilsulfamoil-  
benzamida

5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2  
litros, se introdujeron 61 g de ácido 2-metoxi-5-metil-  
sulfamoilbenzoico, 810 ml de dioxano y, bajo agitación,  
35 ml de trietilamina.

10 A esta solución, enfriada por una mezcla de  
agua e hielo, se añadieron 25 ml de cloroformiato de eti-  
lo. La suspensión obtenida se dejó bajo agitación duran-  
te cuarenta minutos, y luego, después de enfriamiento,  
se añadieron 40 g de N-etil-2-aminometil-pirrolidina. La  
mezcla se dejó bajo agitación durante cinco horas a 20°C.  
15 Después de filtración de la mezcla, los disolventes del  
filtrado se destilaron bajo vacío. El residuo se disol-  
vió en 300 ml de agua y a la solución obtenida se aña-  
dieron 50 ml de amoníaco al 30%.

20 Los cristales formados se disolvieron en 60 ml  
de etanol hirviente y la solución se filtró sobre negro  
de humo. Después de enfriamiento, el precipitado formado  
se filtró con succión, se lavó con etanol helado, y se  
secó en estufa a 50°C. Se obtuvieron 16 g de N-(1-etil-2-  
-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-metilsulfamoilbenzamida (P.  
de F.: 143°C).

25

415414



EJEMPLO VI

N-(2-dietilamino-1-metiletíl)-2-metoxi-5-sulfamoiibenza-  
mida

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de  
2 litros se introdujeron 58 g de ácido 2-metoxi-5-sulfa-  
moiibenzoico, 810 ml de dioxano y, bajo agitación, 35 ml  
de trietilamina.

10 A esta mezcla, enfriada entre 18 y 20°C, se  
añadieron 25 ml de cloroformiato de etilo. La suspensión  
obtenida se dejó bajo agitación durante cuarenta minutos.  
A una temperatura comprendida entre 18 y 20°C, se añadie-  
ron 39 g de 2-dietilamino-1-metiletílamina. La mezcla se  
mantuvo bajo agitación durante cuatro horas.

15 Después de filtración, los disolventes se des-  
tilaron bajo vacío. Al residuo obtenido se le añadieron  
400 ml de agua y después la mezcla se hizo alcalina por  
amoníaco al 34%.

20 Los cristales formados se filtraron con succión,  
se lavaron con agua y se secaron, y se obtuvieron 25 g  
de N-(2-dietilamino-1-metiletíl)-2-metoxi-5-sulfamoiiben-  
zamida. (P. de F.: 191-192°C).

EJEMPLO VII

Clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-  
-etilsulfonilbenzamida

25



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se introdujeron a temperatura ambiente 5 g de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico, 60 ml de dioxano, 2,9 ml de trietilamina y 2,9 g de cloroformiato de isobutilo.

5 Después de agitación de la mezcla durante treinta minutos, se añadieron 3,15 g de N-etil-alfa-aminometilpirrolidina. La mezcla reaccionante se dejó bajo agitación durante siete horas y los disolventes se evaporaron bajo vacío.

10 El residuo se disolvió en 50 ml de agua y se añadieron 10 ml de amoníaco al 30%. La suspensión obtenida se extrajo con 90 ml de cloruro de metileno.

15 La solución orgánica se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó bajo vacío. Después de la disolución del residuo en 25 ml de acetona se hizo precipitar el clorhidrato por adición de ácido clorhídrico.

20 El sólido formado se filtró, se lavó y secó en estufa a 50°C. Se obtuvieron 6,1 g del clorhidrato de benzamida esperado.

Por recristalización en etanol se obtuvieron 5,2 g de clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida (P. de F.: 189-190°C).

25

415414



EJEMPLO VIII

Clorhidrato de N-(1-alil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-  
-sulfamoilbenzamida

De una manera semejante a la descrita anterior  
5 mente, la acción del ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico  
sobre el cloroformiato de isobutilo, en presencia de tri-  
etilamina, después del compuesto obtenido con la 1-alil-  
-2-aminometilpirrolidina, ha conducido a la obtención del  
clorhidrato de N-(1-alil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-  
10 -sulfamoilbenzamida (P. de F.: 222-223°C, Buchi).

EJEMPLO IX

N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenza-  
mida

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, a tem-  
peratura ambiente, se introdujeron 5 g de ácido 2-meto-  
xi-5-sulfamoilbenzoico, 70 ml de dioxano, 3 ml de trietil-  
amina y 2,9 ml de cloroformiato de isobutilo.

Después de agitación de la mezcla durante cua-  
20 renta minutos, se añadieron 3,4 g de N-etil-alfa-aminome-  
tilpirrolidina.

La mezcla reaccionante se dejó bajo agitación  
durante cinco horas. El precipitado formado se filtró,  
se lavó en alcohol y se secó, se obtuvieron 5 g de clor-  
25 hidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sul-



famoilbenzamida.

5 El clorhidrato obtenido se disolvió en caliente en 150 ml de agua y se trató a ebullición con amoníaco. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó en estufa a 60°C. Se obtuvieron 3,5 g de N-(1-  
-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida.  
(P. de F.: 178-179°C).

#### EJEMPLO X

10 N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se introdujeron a temperatura ambiente, 5 g de ácido 2-metoxi-5-metilsulfonilbenzoico, 50 ml de dioxano, 3,02 ml de trietilamina y 3 g de cloroformiato de isobutilo.

15 Después de agitación de la mezcla durante treinta minutos, fueron añadidos 3 g de N,N-dietiletildiamina. La mezcla reaccionante se dejó bajo agitación durante seis horas y los disolventes se evaporaron bajo vacío.

20 El residuo se disolvió en 50 ml de agua y la solución se alcalinizó con sosa. El precipitado formado se filtró, se lavó y se secó en estufa a 60°C. Se obtuvieron 6 g de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida (P. de F.: 124-125°C).

25

415414

30



EJEMPLO XI

N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida

5 De un modo semejante, la acción del ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoico sobre el cloroformiato de isobutilo, en presencia de trietilamina, después del compuesto obtenido con la N,N-dietiletildiamina, ha conducido a la obtención de la N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida. (P. de F.: 100°C).

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 1 de Junio de 1972, bajo los números 72/19803 y 72/19804, el 12 de Junio de 1972, bajo el número 72/21307 y el 3 de Abril de 1973, bajo el número 73/12045, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

25 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud

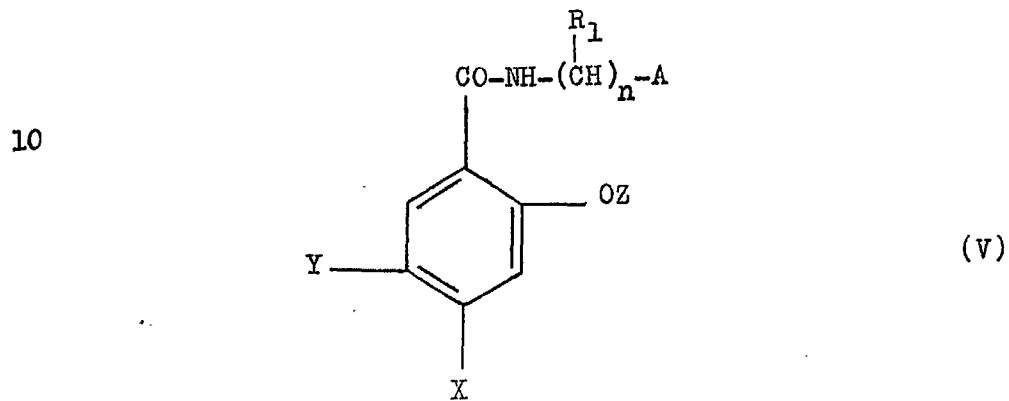
16-5-73

- 16 -



de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:


5 1a.- Método de preparación de 2-alcoxi-benzamidas sustituidas en las posiciones 4 y 5, que responden a la fórmula general siguiente (V):



de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de sus sales de amonio cuaternarias, obtenidas haciendo reaccionar estas benzamidas con un agente alcohilante alifático o aromático, fórmula en la cual:  $R_1$  puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; Z puede ser un radical alcohilo o alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono; X puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo nitro o acilamino; Y puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo  $SO_2R_2$  en donde  $R_2$  es un grupo amino o mo-

20

25

  
16-5-73

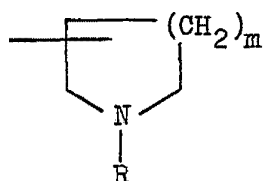


noalcoholamino o dialcoholamino o alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono o halogenoalcoholo; n puede ser un número entero inferior o igual a 3; A puede ser o bien un

5 radical de la forma 
$$\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_4 \end{array}$$
, siendo  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  grupos al-

coholos iguales o diferentes de pesos moleculares bajos y pudiendo formar con el nitrógeno un heterociclo, o bien un radical heterocíclico de fórmula (VI):

10



(VI)

15

en la cual: R puede ser un radical alcoholo o alqueni-  
lo de 1 a 4 átomos de carbono y m puede ser un número  
entero inferior o igual a 4, caracterizado por la reac-  
ción del ácido 2-alcoxi-benzoico sustituido en las po-  
siciones 4 y 5 de fórmula general (I):

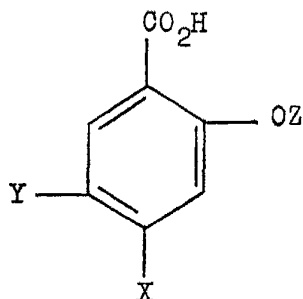
20

25

*RRR*  
16-5-73



5



(I)

10

en la cual Z, X e Y tienen los significados antes citados, con un éster de ácido halofórmico de fórmula general (II)  $MCO_2B$  en la cual M es un átomo de halógeno y B un grupo alcohilo haciendo reaccionar el anhídrido de ácido alcoholcarbónico formado (III) con una diamina de fórmula general (IV)

15



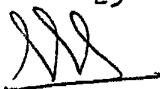
en la cual  $R_1$ , n y A tienen los significados antes citados, para formar la benzamida deseada (V).

20

2ª.- Método de preparación de 2-alcoxi-benzamidas sustituidas en las posiciones 4 y 5.

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

25

  
16-5-73

30 MAYO 1973



415414


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

Madrid,

30 MAYO 1973

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Per Pedro

  
16-5-73  
JAR.