

- S/Ref: 6.30.5528A(X)

- N/Ref: O.G. nº 27.244.- MCN.-

416230



PATENTE DE INVENCION

416230

Int. Cl.⁴ C07D 207/09, 211/28 // A61K 31/395

Fe 11-11-75

Int. Cl.⁴ C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO
BENZAMIDA HETEROCICLICO".

Solicitante: La Compañía canadiense: DELMAR -
CHEMICALS LIMITED, domiciliada -
en 9321 Airlie Street, VILLE - -
LASALLE, QUEBEC (Canadá)

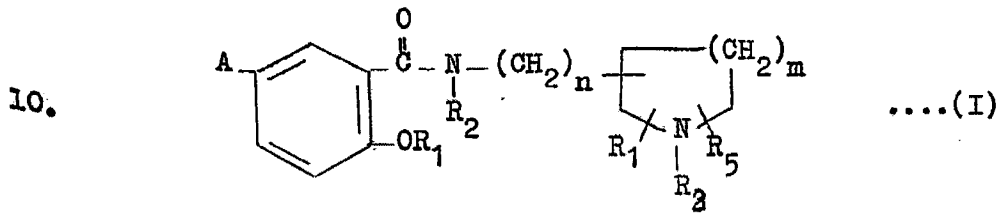
Inventores: 1.- Dr. Ctirad Podesva, canadiense.
2.- Dr. William T. Scott, británico.
3.- Mrs. Milada M. Navratil, checoslovaca.

416230



La presente invención se relaciona en general con nuevos compuestos benzamidas heterocíclicos, con composiciones farmacéuticas que incorporan tales compuestos y con procedimientos de preparación de estos compuestos.

5. Más particularmente, la invención se relaciona con compuestos benzamidas heterocíclicos de la siguiente fórmula general:



en la que A representa un átomo de hidrógeno, un grupo -

15. de ácido sulfónico o un grupo clorosulfonilo; R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo - inferior; R₃ representa un grupo alquilo inferior; R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan, --

20. cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2. La invención considera también N-óxidos, sales amónicas cuaternarias y - sales de adición ácidas de estos compuestos heterocíclicos. Los compuestos benzamidas heterocíclicos representa

25. tivos abarcados por la anterior fórmula I han resultado ser biológicamente activos, en el sentido de que manifiestan una notable actividad analgésica e hipotensiva. Además, los compuestos de fórmula general I anterior en los que A es un átomo de hidrógeno o un grupo clorosulfonilo

30. pueden utilizarse como productos intermedios en la prepa

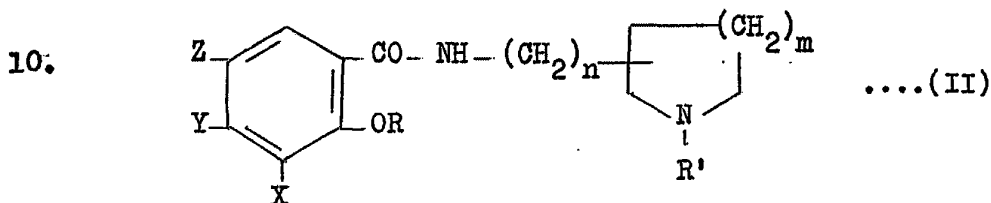
416230



ración de una clase conocida de compuestos benzamidas--- heterocíclicos, en cuyo papel proporcionan una nueva y - altamente ventajosa ruta hacia tales compuestos.

Descripción de la técnica anterior.

5. La Patente canadiense nº 801.043, expedida en Diciembre de 1.968, describe una clase de compuestos benzamidas heterocíclicos de la siguiente fórmula general:



15. en la que R es alquilo inferior, X, Y y Z son, cada una de ellas, hidrógeno, helógeno, alcoxilo inferior, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquil inferior)amino,-- alcanoilamino inferior, acilo inferior, ciano, sulfamoílo, alquilsulfamóilo N--inferior, N,N-di(alquil infe- -- rior)sulfamoílo, trihalometilo, alquiltio inferior, al- 20. quil sulfonilo inferior, polifluoro-alquiltio inferior o polifluoro-alquilsulfonilo inferior, R' es alquilo o ali lo inferior, m es 1, 2 ó 3 y n es 0 ó 1.

25. En la patente antes mencionada, los compuestos benzamidas heterocíclicos abarcados por la anterior fórmula General II se describen como biológicamente activos, en el sentido de que poseen utilidad como antieméticos - y en el tratamiento de enfermedades mentales. Probablemente el mejor conocido de tales compuestos en la actualidad es la 1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoil-benzamido-me- 30. til)pirrolidina o bien N-(1-etil-2-pirrolidinil)-metil)-

416230

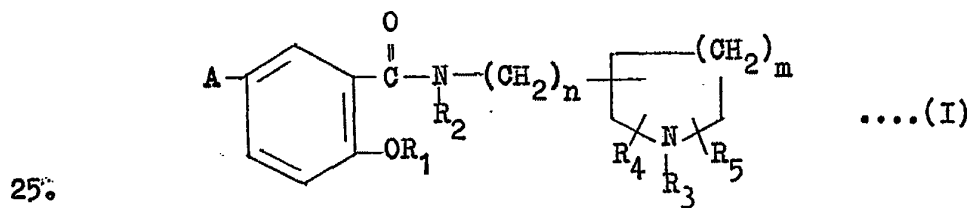


-5- sulfamoil-o-anisamida, comúnmente denominada sulpi- rida, que se emplea en quimioterapia como antidepresivo, antipirético y antiemético y más generalmente como re- gulador del sistema digestivo.

5. Un objeto de esta invención es la provisión - de nuevos compuestos benzamidas heterocíclicos, no es- pecíficamente descritos en la patente antes mencionada, muchos de los cuales tienen una notable actividad farma cológica de un tipo diferente a la poseida por los com- 10. puestos benzamidas de fórmula II descritos en la paten- te mencionada.

Otro objeto de la invención es la provisión - de nuevos compuestos benzamidas heterocíclicos que son- útiles como productos intermedios en la preparación de- 15. los conocidos compuestos benzamidas heterocíclicos de - fórmula II.

De acuerdo con esta invención, en uno de sus- aspectos sobre composiciones de materia, se proporcio- nan compuestos benzamidas heterocíclicos que tienen la- 20. siguiente fórmula general:



en la que A representa un átomo de hidrógeno, un grupo- de ácido sulfónico o un grupo clorosulfónico; R₁ repre- 30. senta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-

416230

- 5 -



inferior; R_3 representa un grupo alquilo inferior; R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan, - cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2; también se incluyen en el ámbito de la invención N-óxidos y sales amónicas cuaternarias y de adición ácidas de tales compuestos:

El término "inferior", tal como se emplea - - aquí en relación con los grupos alquilos o alcoxilos, -
10. se refiere a un grupo alquilo o alcoxilo que no contiene más de seis átomos de carbono.

Una clase altamente preferida de compuestos - es la constituida por las 1- alquil inferior--2-(2- R_1 -benzamidometil)pirrolidinas, tales como por ejemplo la-
15. 1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina y la - - - 1-etil-2(2-hidroxi-benzamidometil)pirrolidina, y sus sales, particularmente las de adición ácidas. Los compuestos 5-insustituídos que entran en el ámbito de la anterior fórmula general I han resultado poseer actividad
20. hipotensiva y analgésica al ensayarse farmacológicamente por procedimientos normales, científicamente aceptables, en animales de experimentación, tales como gatos y ratones, indicando su utilidad potencial en la terapia anti-hipertensiva y en el tratamiento de varios síntomas de dolor.
25.

Las bases libres de esta invención pueden ser, en general, líquidos o sólidos a temperatura ambiente.- Las bases libres son en general relativamente insolubles en agua, pero solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, tales como alcoholes y ésteres alquí-
30.



licos inferiores, acetona, cloroformo y similares. Estos compuestos forman sales de adición ácidas con ácidos fuertes, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y similares. Los compuestos forman también sales con ácidos orgánicos, tales como por ejemplo ácidos fumárico y maleico. Estas sales son en general solubles en agua, metanol y etanol, pero relativamente insolubles en benceno, éter, éter de petróleo y similares.

- 5.
10. Los compuestos benzamidas heterocíclicos de esta invención pueden producirse mediante una serie de procedimientos diferentes y a este respecto algunos de dichos compuestos de fórmula general I se obtienen a través de otros compuestos de la misma fórmula general
15. que, en relación con lo que nos ocupa, sirven de productos intermedios en la síntesis de otros compuestos benzamidas heterocíclicos de la misma fórmula general.

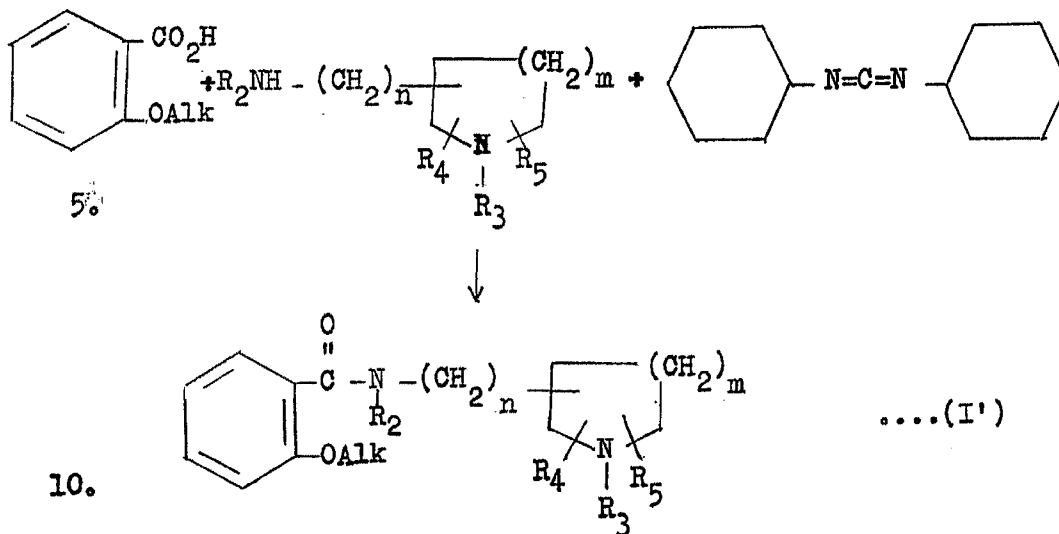
Adicionalmente a lo largo de toda esta descripción, el término aminólisis es usado alternativamente con el término amidación.

- 20.
25. En un preferido procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I en los que A representa hidrógeno, es decir, compuestos 5-insustituídos, y R_1 representa un grupo alquilo inferior, el adecuado ácido alooxi-benzoico 2-inferior se reacciona con la adecuada amina heterocíclica en presencia de un derivado carbodiimida, convenientemente carbodiimida dicitclohexílica, como agente de condensación. Este procedimiento se ilustra como sigue:



416230

Ruta I



15.

donde R_2, R_3, R_4, R_5, n y m tienen el mismo significado-
 anteriormente indicado y Alk representa un grupo alquilo
 inferior. Este procedimiento se realiza convenientemente
 a una temperatura del orden comprendido entre el valor -
 ambiente y 100°C , en un disolvente orgánico inerte, tal-
 como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno,
 benceno, éter y similares.

20.

En otro procedimiento preferido de preparación
 de los compuestos 2-alcoxi inferior -5-insustituídos, se
 reaccionan entre sí el ácido benzoico 2-sustituído y la-
 amina heterocíclica apropiados, en presencia de tetraclo-
 ruro de silicio como agente de condensación.

25.

Esta reacción se ilustra como sigue:

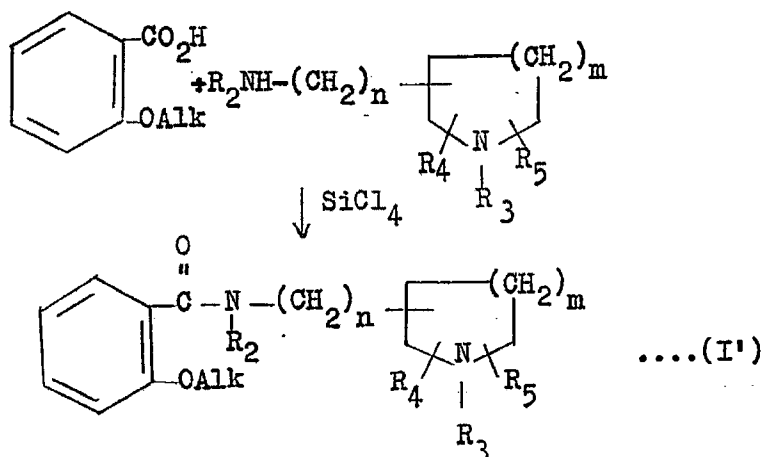


30.



5. Ruta II

10.



15.

donde Alk, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n y m tienen el mismo significado que anteriormente. Convenientemente, los reactivos se mezclan en frío y se efectúa la reacción aproximadamente a temperatura ambiente. Ventajosamente, la reacción se realiza en un disolvente orgánico anhidro, tal como por ejemplo piridina, o un disolvente tal como benceno o tolueno, en presencia de un agente aglutinante ácido, tal como trietilamina.

20.

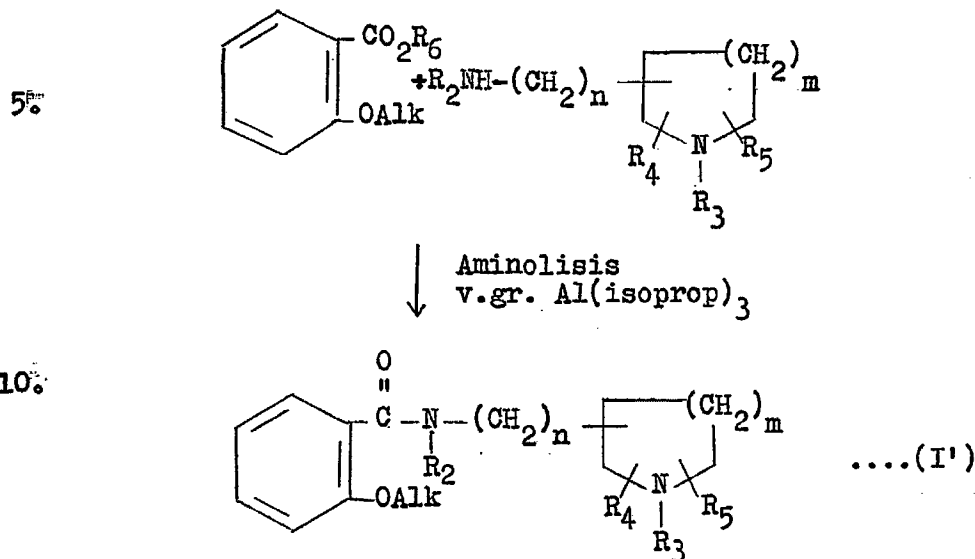
25.

Son utilizables otros procedimientos menos preferidos para la preparación de los compuestos 2-alcoxi-inferior-5-insustituídos. Por ejemplo, en uno de tales procedimientos, se prepara un derivado benzamida reactivo como producto intermedio y luego se reacciona con la adecuada amina heterocíclica.

30.



23

Operación (b)

15. donde Alk, R₂, R₃, R₄, n y m tienen el mismo significado que anteriormente y R₆ representa un grupo alquilo-inferior o aralquilo inferior. La esterificación del ácido libre puede efectuarse por cualquier método conveniente conocido, tal como por ejemplo por calentamiento del ácido con un exceso de un alcohol inferior, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, en presencia de un ácido mineral como catalizador. El éster metílico -
20. formado, por ejemplo por calentamiento del ácido benzoico 2-sustituído con un exceso de metanol en presencia -
25. de ácido sulfúrico concentrado, es el éster preferido, - puesto que éste se halla generalmente asociado a la reacción más suave y a los mejores rendimientos de la operación (b). Sin embargo, pueden formarse otros ésteres, tales como por ejemplo etilo, propilo, isopropilo y buti-
30. lo, por ejemplo mediante reacción del ácido con el corres

416230

23



pondiente alcohol inferior en esta operación de la reacción.

La reacción de aminólisis de la operación (b) se efectúa preferiblemente en presencia de un adecuado catalizador, tal como isopropóxido aluminico. Ventajosamente, se emplean por lo menos 2 equivalentes molares del reactivo amino en la reacción, que debiera realizarse bajo condiciones sustancialmente anhidras, puesto que el agua en cantidades muy pequeñas puede influir nocivamente en la reacción, conduciendo a unos pobres rendimientos. La reacción puede efectuarse simplemente calentando los dos reactivos conjuntamente en ausencia de disolvente. Como variante, puede emplearse un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo un disolvente aromático de elevada ebullición, tal como xileno o tolueno, en el que ambos reactivos sean por lo menos parcialmente solubles. Convenientemente, esta reacción de una sola operación se lleva a cabo en presencia de un exceso relativamente grande de la amina, por ejemplo 6 equivalentes molares o más, respecto al éster, de manera que la amina sirva de disolvente, así como de reactivo. Esta reacción se realiza comúnmente a una temperatura comprendida entre 90 y 150°C aproximadamente, por ejemplo de 100 a 120°C. Si se desea, la reacción puede realizarse a presión.

En otro procedimiento, particularmente adecuado para la preparación de los compuestos 2-hidroxi-5 insustituídos, el adecuado ácido-2-hidroxi (ó alcohol inferior) benzoico se convierte en el correspondiente haluro ácido, por ejemplo cloruro, mediante reacción, por ejemplo, con cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, -

30.

416230

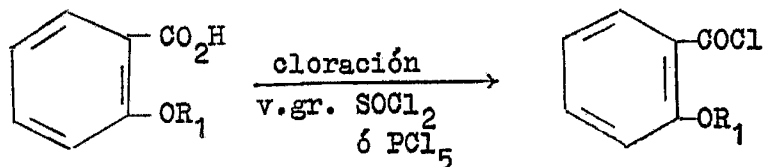


después de lo cual se reacciona el cloruro ácido con la adecuada amina. Este procedimiento se ilustra como sigue:

Ruta V

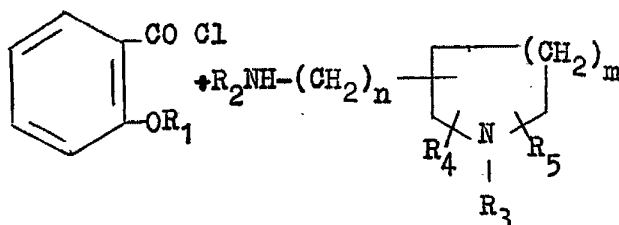
Operación (a)

5:



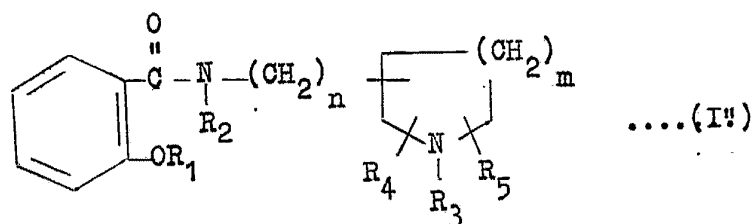
Operación (b)

10:



15:

↓ Aminolisis



20:

25: donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n y m tienen el mismo significado que anteriormente. En una modificación de este procedimiento, el ácido 2-hidroxi (o alcoxi inferior)-benzoico se convierte primeramente en el O-acetato, luego se forma el cloruro ácido, seguido de reacción con la adecuada amina heterocíclica e hidrólisis del grupo acetato.

30: Los compuestos de ácido benzoico 2-sustituído, - por ejemplo ácido 2-metoxi-benzoico, utilizados como uno - de los compuestos iniciales para los procedimientos (Rutas

416230



I a V) resumidos en los anteriores esquemas de reacción, e son compuestos conocidos, algunos de los cuales son co---mercialmente obtenibles y otros pueden obtenerse fácilmente mediante reacciones químicas normales. Los reactivos -
5. aminos heterocíclicos de estos procedimientos son conocidos en la literatura, por ejemplo la 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, 1-etil-3-amino-piperidina y 1-etil-3-aminome-til-piperidina, o pueden obtenerse fácilmente mediante --reacciones químicas normales.

10. Un compuesto 2-hidroxilo de fórmula I puede con-vertirse en el correspondiente compuesto 2-alcoxilo infe-rior mediante alquilación, que puede efectuarse por cual-quiera de una serie de métodos conocidos, tales como por-
15. ejemplo una síntesis de Williamson, usando un haluro alcalino con un fenóxido metálico alcalino o reacción con agen-tes de alquilación directos, tales como sulfatos dialquí-licos o sulfonatos alquil-bencénicos o alquil-toluénicos.

Para obtener los derivados 5-clorosulfonilos --de los compuestos 5-insustituídos derivados de los proce-
20. dimientos descritos anteriormente, pueden tratarse un ---compuesto 5-insustituído con ácido clorosulfónico. Conve-nientemente, esta reacción de clorosulfonación se realiza mezclando entre sí un exceso de ácido clorosulfónico y el deseado compuesto benzamida heterocíclico 5-insustituído-
25. y calentando luego la mezcla a una temperatura, por ejem-plo, de 50 a 150^o C, hasta que la reacción quede sustancial-mente completada.

Los compuestos 5-clorosulfonilos pueden conver-
tirse en los correspondientes compuestos de ácido sulfóni-
30. co libres mediante hidrolisis de los primeros.

416230



Como se indica anteriormente, los compuestos --
de la anterior fórmula general I son útiles como produc--
tos intermedios en la síntesis de otros compuestos benza--
midas heterocíclicos en forma de los correspondientes de--
5. rivados 5-sulfamoílos, N-alquil inferior-sulfamoílos y --
N,N-di(alquil inferior) sulfamoílos. Muchos de estos com--
puestos son conocidos, habiendo sido descritos en la paten--
te canadiense nº 801.043 y otras publicaciones anteriores.
Todos ellos pueden obtenerse de los compuestos de fórmula--
10. general I mediante varios procedimientos nuevos y ventajo--
sos que se describen más detalladamente y reivindican en --
la Memoria de nuestra solicitud de Patente en España , de--
positada al mismo tiempo que la presente con un número in--
mediatamente posterior al de la presente solicitud. Por --
15. ejemplo, cuando el compuesto de la anterior fórmula gene--
ral I presenta la forma del compuesto 5-clorosulfonilo, --
es decir, $A=SO_2Cl$, éste puede convertirse en el correspon--
diente derivado 5-sulfamoílo, N-alquil inferior-sulfamoí--
lo y N,N-di-(alquil inferior) sulfamoílo mediante amoncli--
20. sis con amoniaco o aminolisis con la adecuada amina prima--
ria o secundaria, respectivamente. Como variante, cuando
el compuesto de fórmula I presenta la forma del compuesto
5-insustituído, es decir, $A=H$, éste (en forma de la base--
libre o de una sal de adición ácida) puede convertirse --
25. primeramente en el correspondiente compuesto 5-clorosulfo--
nilo; seguidamente, este compuesto, que puede ser aislado
o no, según se desee, se convierte en el correspondiente--
derivado 5-sulfamoílo, N-alquil inferior-sulfamoílo ó --
N,N-di-(alquil inferior)sulfamoílo mediante amonclisis o--
30. aminolisis, como anteriormente.

416230



- Los compuestos benzamidas heterocíclicos de esta invención pueden convertirse en N-óxidos y sales amónicas cuaternarias y de adición ácidas mediante procedimientos normales. Cuando los compuestos han de emplearse como
5. productos intermedios para preparar otros compuestos o para cualquier otro uso no farmacéutico, es indiferente la toxicidad o atoxicidad de la sal. Cuando han de usarse -- como productos farmacéuticos, se emplean muy convenientemente en forma de sales de adición ácidas atóxicas y solubles en agua. Por consiguiente, tanto las sales tóxicas --
10. como las atóxicas entran en el ámbito de la invención. Los ácidos que pueden emplearse para preparar las preferidas -- sales de adición ácida atóxicas son los que producen, al-- combinarse con las bases libres, sales cuyos aniones son--
15. relativamente inocuos para el organismo animal en dosis -- terapéuticas de las sales, de manera que las beneficiosas propiedades fisiológicas inherentes a las bases libres no resultan viciadas por efectos secundarios atribuibles a -- los aniones. Adecuadas sales de adición ácida son las de--
20. rivadas de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales -- como ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido -- tartárico y ácido maleico.
25. Las sales de adición ácida se preparan disolviendo la base libre en una solución acuosa que contenga el -- adecuado ácido y aislando la sal mediante evaporación de -- la solución, o reaccionando la base libre y el ácido seleccionado en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se--
30. separa directamente o puede obtenerse por concentración --

416230



de la solución.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración de la preparación de tres compuestos representativos de la presente invención. En estos ejemplos, los datos sobre puntos de fusión se obtuvieron por el método del tubo capilar:

Ejemplo 1

1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina

Parte A

- 10. Una solución que comprendía 31 g (0,182 mol) de cloruro de 2-metoxi-benzoílo, disueltos en 157 ml de metil-etil-cetona, se añadió lentamente durante un período de 1 hora a una solución bien agitada que comprendía 23,2 g (0,182 mol) de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina -
- 15. disueltos en 22,5 ml de metil-etil-cetona mantenida a una temperatura de 0 a 5°C. La resultante suspensión se agitó a 0-5°C durante 6 horas. El precipitado cristalino blanco que se formó fue filtrado y secado a 60°C para dar 41,1 g. (rendimiento: 85%) del deseado producto.
- 20. Se convirtió una muestra en la sal hidrocioruro mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en metil-etil-cetona y se recristalizó a partir del mismo disolvente.

Punto de fusión: 174 a 176°C

Análisis elemental:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
25. Calculado:	60,29	7,75	9,37	11,86
	$C_{15}H_{23}ClN_2O_2$			
Observado:	60,53	7,65	9,56	12,05

Parte B

- 30. Cloruro de 2-metoxibenzoílo

416230

- 17 -



Se obtuvo el compuesto inicial de cloruro de 2-metoxibenzoato como sigue:

- Se calentó a temperatura de reflujo durante 2,5 horas, una mezcla que comprendía 73,4 g (0,48 mol) de ácido 2-metoxi-benzoico y 125,5 g (1,05 mol) de cloruro de tionilo. Luego se enfrió la solución y se destiló el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida. La solución residual fué destilada bajo presión reducida para dar 71,6 g (rendimiento: 87,3%) del producto deseado en forma de aceite amarillo pálido.

Punto de ebullición: 95-97°C/1 mm.

Ejemplo 2

1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina

- Se añadieron 2,8 g (0,0165 mol) de tetracloruro de silicio en pequeñas porciones a una mezcla bien agitada que comprendía 6 g (0,0396 mol) de ácido 2-metoxibenzoico y 4,22 g (0,033 mol) de 1-etil-2-aminometilpirrolidina disueltos en 50 ml de piridina anhidra. Se reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas, después de lo cual se destiló la piridina. El residuo fue dividido entre cloruro de metileno y una solución acuosa al 2% de hidróxido sódico. Sessecaron los extractos de cloruro de metileno y éste fue destilado bajo presión reducida para dar 7,4 g (rendimiento: 86%) del producto deseado en forma de aceite color beige. El producto resultó ser idéntico a una muestra auténtica mediante cromatografía en capa delgada y comparación de espectros infrarrojos de soluciones.

Ejemplo 3

30. 1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina

416230

23



5. Se calentó a 110°C durante 16 horas una mezcla que comprendía 2,1 g (0,012 mol) de 2-metoxibenzoato metílico, 9,6 g (0,075 mol) de 1-etil-2-amino-metil-pirrolidina y 0,85 g (0,0041 mol) de isopropóxido aluminico. Se destiló el exceso de amina bajo presión reducida y se añadió al residuo una mezcla que comprendía 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua. Se puso la solución a un pH 10 con una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico, se filtró el sólido fino y se extractaron bien los licores madres con cloroformo.
10. Se lavaron con agua los extractos clorofórmicos, se secaron y se evaporaron para dar 2,95 g (rendimiento: 90%) del producto deseado en forma de un aceite color beige. Este producto resultó ser idéntico a una muestra auténtica por cromatografía en capa delgada y comparación de espectros infrarrojos.
- 15.

Ejemplo 4

1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina

20. Se añadieron 2,27 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida (0,011 mol) a una solución que comprendía 1,52 g (0,01 mol) de ácido 2-metoxibenzoico y 1,28 g (0,01 mol) de 1-metil-2-aminometil-pirrolidina en 10 ml de acetonitrilo. Se agitó la resultante solución a temperatura ambiente durante 4 horas. La N,N' díciclohexilurea precipitada fue filtrada y los licores madres evaporados hasta su secamiento. Se disolvió el residuo en cloroformo, se lavó bien la solución con agua y se secó y evaporó el cloroformo, para dejar 2,34 g (rendimiento: 90%) del producto deseado en forma de aceite color beige.
25. Este producto resultó ser idéntico a una muestra auténtica
- 30.



23

ca por cromatografía en capa delgada y comparación de -
espectros infrarrojos en soluciones.

Ejemplo 5

1-etil-2-(2-metoxibenzamidometil)-pirrolidina

5. Se añadieron lentamente 2,8 g de tetracloruro
de silicio (0,0165 mol) a una solución bien agitada que
comprendía 6 g de ácido 2-metoxibenzoico (0,0396 mol), -
6,7 g de trietilamina (0,066 mol) y 4,22 g de N-etil-2--
aminometilpirrolidina (0,033 mol) en 225 ml de tolueno.-
10. Se reflujo la resultante mezcla durante 3 horas, después
de lo cual se filtraron los sólidos precipitados y se la
varon con tolueno. El filtrado toluénico y las aguas de-
lavado combinados se lavaron con 100 ml de solución - ----
acuosa al 2% de hidróxido sódico y 100 ml de agua, se -
15. secaron y el tolueno se destiló bajo presiónreducida pa-
ra dar 7,9 g (rendimiento: 91%) del producto deseado en-
forma de aceite color beige. Se convirtió una muestra en
la sal hidrocloreuro mediante tratamiento con cloruro de-
hidrógeno en metil-etil-cetona y se recristalizó para --
20. análisis a partir del mismo disolvente.

Punto de fusión: 174 a 176°C.

Análisis elemental:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Calculado:	60,29	7,75	9,37	11,86
25. $C_{15}H_{23}ClN_2O$				
Observado:	60,53	7,65	9,56	12,05

Ejemplo 6

1-etil-2-(2-hidroxibenzamidometil)-pirrolidina

30. Se añadió lentamente una solución de 23,2 g --
(0,181 mol) de N-etil-2-aminometilpirrolidina en 360 ml-



416230

de cloruro de metileno, manteniendo la temperatura entre 10 y 15°C, a una solución de 36 g (0,181 mol) de cloruro acetil-salicílico en 180 ml de cloruro de metileno. Se agitó la resultante solución a temperatura ambiente durante 1 hora, añadiéndosele luego 225 ml de hidróxido amónico acuoso al 18%. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se separó la fase de cloruro de metileno, se lavó con agua y se secó. La destilación del disolvente dió 40,9 g (rendimiento; 91%) del producto deseado en forma de aceite amarillo pálido. Se convirtió una muestra en la sal hidroccloruro mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en isopropanol y se cristalizó para análisis a partir del mismo disolvente.

Punto de fusión: 134 a 138°C

Análisis elemental:

	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado:	59,04	7,43	9,83
	$C_{14}H_{21}ClN_2O_2$		
Observado:	59,30	7,27	9,87

Ejemplo 7

20. 1-etil-2-(2-hidroxibenzamidometil)-pirrolidina

Se añadieron 25 g de cloruro de tionilo (0,21 mol) a una suspensión de 28 g de ácido salicílico (0,203 mol) en 150 ml de éter de petróleo (30 a 60°C) que contenían 0,1 g de piridina. Se calentó la mezcla a 40°C durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se destiló el disolvente, para dar el producto en forma de aceite amarillo pálido, que fue purificado por destilación, para dar un aceite incoloro con un buen rendimiento.

30. Punto de ebullición: 55 - 60°C/1 mm Hg.

416230



Se añadió lentamente, a 0 - 5°C, una solución de 6,2 g de cloruro salicílico (0,039 mol) en 33 ml de cloroformo a una solución de 5 g de 1-etil-2-aminometil pirrolidina (0,039 mol) en 5 ml de cloroformo. Se agitó la resultante solución a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se basificó (pH 10-11) con hidróxido amónico concentrado/agua. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico y se destiló el cloroformo para dar el deseado producto en forma de aceite color beige con un rendimiento del 100%. Este compuesto 2-metoxilo se convirtió luego en el correspondiente compuesto-2-metoxilo de la siguiente manera. Se añadieron lentamente 5,5 g de sulfato dimetílico (0,044 mol), a temperatura ambiente, a una suspensión de 9,7 g de 1-etil-2-(2hidroxibenzamidometil)-pirrolidina y 10,9 g de carbonato potásico anhidro (0,078 mol) en 150 ml de acetona. Se reflujo la mezcla durante 18 horas y se destilo la acetona tan completamente como fue posible. Se dividió el residuo entre cloruro de metileno y agua, se lavó con agua la fase orgánica separada y se secó sobre sulfato sódico. Se destiló el cloruro de metileno para dar el producto en forma de aceite amarillo pálido con un buen rendimiento.

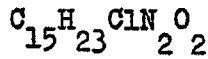
Se transformó una muestra en la sal hidrocloreto mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en metanol y se cristalizó para su análisis a partir de metil-etil-acetona.

Punto de fusión: 176 a 179°C.

Análisis elemental:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
30. Calculado:	60,29	7,75	9,37	11,86

416230



Observado: 60,53 7,65 9,56 12,05

5. Aunque se ha descrito la preparación de sólo tres compuestos específicos en los anteriores ejemplos ilustrativos, se comprenderá fácilmente que pueden obtenerse otros compuestos de fórmula general I siguiendo procedimientos similares.

10. Como se indica anteriormente, se ha observado de acuerdo con esta invención que los nuevos compuestos benzamidas heterocíclicos 5-insustituídos de fórmula general I (A=hidrógeno) y sus sales poseen interesantes propiedades biológicas, en el sentido de que tales compuestos, cuando se someten a una evaluación farmacológica normal, muestran actividad hipotensiva y también analgesica. Los compuestos que actúan de esta manera cabe 15. esperar sean útiles en terapia anti-hipertensiva y (o en el tratamiento de ciertos síntomas de dolor.

20. En consecuencia, esta invención proporciona además, en otro de sus aspectos relacionados con composiciones de materia, una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo esencial por lo menos un compuesto activo 5-insustituído de fórmula general I ó sal del mismo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para ellos.

25. Las composiciones de la presente invención son preferiblemente administradas por vía oral o rectal. Ventajosamente, la composición es adecuada, en una forma unitaria de dosificación, para el modo deseado de administración. Por ejemplo la unidad de dosificación puede ser una 30. tableta, cápsula, píldora, polvo, paquete, gránulo, oblea, elixir, supositorio o una cantidad medida de una suspen-

416230



- sión, solución, un jarabe o múltiples segregados de los--
anteriores. El término "forma unitaria de dosificación",--
tal como se emplea en la descripción y en las reivindica-
ciones, se refiere a unidades físicamente separadas, ade-
cuadas como dosis unitarias para seres humanos y animales,
5. conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ma-
terial activo calculada para producir el deseado efecto -
terapéutico en mezcla o en asociación con un vehículo ---
farmacéutico para el mismo, siendo tal la cantidad del --
10. ingrediente activo que normalmente se requieren una o --
más unidades para una sola administración terapéutica --
que, en el caso de unidades cortables tales como tabletas
ranuradas, se requiere por lo menos una fracción tal como
la mitad o un cuarto de una unidad cortable para una sola
15. administración terapéutica.

- Ventajosamente, las composiciones de esta inven-
ción contienen el ingrediente activo en una proporción del
0,5% por lo menos y no más del 95% en peso, basado en el-
peso total de la composición. Convenientemente, la compo-
20. sición de la invención, cuando se encuentra en forma uni-
taria de dosificación, contiene de 0,5 a 1000 mg, y más -
convenientemente de 5 a 250 mg, del ingrediente activo de
fórmula general I.

- Las composiciones de la presente invención cons-
25. tarán normalmente por lo menos de un compuesto 5-insusti-
tuido de fórmula I, típicamente en forma de una sal de --
adición ácida, por ejemplo una sal hidrocioruro o maleato,
mezclada con un vehículo o diluída por un vehículo o en--
cerrada o encapsulada por un vehículo en forma de cápsula,
30. saquito, sello, papelillo u otro recipiente. Un vehículo -



416230

23

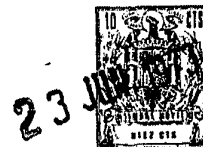
que sirva como tal, o como medio excipiente o diluyente -- para el ingrediente terapéuticamente activo, puede ser -- un sólido, semisólido o líquido estéril.

- Algunos ejemplos de vehículos que pueden emplear
5. se en las composiciones farmacéuticas de la invención son la lactosa, dextrosa, sorbitol, manitol, almidones, tales como de trigo, maíz o patata, goma de acacia, fosfato cálcico, parafina líquida, manteca de cacao, aceite de teobroma, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe B.P., celulosa metilica, monolaurato polioxietilénico de sorbitano,
10. hidroxibenzoatos metílicos y propílicos, agua libre de pirógenos y solución salina sustancialmente isotónica. La elección de vehículo está determinada por la forma preferida de administración, la solubilidad del compuesto y la práctica farmacéutica habitual. En el caso de tabletas, -
15. puede incorporarse un lubricante para evitar la adherencia y aglutinamiento de los ingredientes pulverizados en los troqueles y en el punzón de la máquina formadora de - las tabletas. Para tal fin pueden emplearse, por ejemplo,
20. talco, estearatos de aluminio, magnesio o calcio o glicoles polietilénicos (Carbowaxes) de adecuado peso molecular.

- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener, además del ingrediente activo de --
25. fórmula general I (o sal del mismo), uno o más ingredientes farmacológicamente activos adicionales que determinen unos deseables efectos complementarios.

- Seguidamente se ofrecen dos ejemplos de adecuadas composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención,
30. con el fin de facilitar una mejor comprensión de es

416230



te aspecto de la invención.

Ejemplo A

Se prepararon tabletas por el procedimiento seguidamente descrito, a partir de una mezcla de los siguientes ingredientes:

5.

Formulación:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Contenido (g)</u>
	Hidrocloruro de 1-etil-2-(2-metoxi-benzamido-	
	metil)-pirrolidina	1000
10.	Almidón	90
	Talco	5
	Estearato magnésico	5

Procedimiento:

Se mezcló el hidrocloruro de 1-etil-2-(2-metoxi-

15. benzamidometil)-pirrolidina con 45 g del almidón y se comprimó en trozos. Estos trozos fueron reducidos a gránulos mediante paso a través de una criba con un tamaño de aberturas de 420 micras, se mezclaron los gránulos con el resto del almidón y se añadieron entonces el talco y el estearato

20. magnésico. Se comprimó la resultante mezcla en varias tabletas que pesaban respectivamente (a) 55 mg, (b) 137,5-mg y (c) 275 mg, para producir tabletas que contenían respectivamente 50, 125 y 250 mg del ingrediente activo.

Ejemplo B

25. Se prepararon cápsulas por el procedimiento descrito a continuación, a partir de una mezcla de los siguientes ingredientes:

Formulación:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Contenido (g)</u>
30.	1-etil-2-(2-hidroxi-benzamidometil)-pirroli-	
	dina	100
	Fosfato cálcico	20.



Procedimiento:

5. Se mezclaron minuciosamente los dos ingredien--
tes entre sí y se introdujeron en cápsulas de gelatina --
dura, de manera que cada cápsula contuviese 50 mg del in-
grediente activo.

En los anteriores Ejemplos A y B, el ingredien-
te activo especificado puede ser total o parcialmente ---
sustituído por otro compuesto farmacológicamente activo -
de esta invención.

10. Aunque en la anterior descripción se han expues-
to varias versiones de esta invención y se ha trabajado -
sobre detalles específicos a efectos de ilustración, re--
sultará evidente para los expertos en la materia que esta
invención es susceptible de otras versiones y que pueden-
15. variarse ampliamente muchos de sus detalles sin apartarse
del espíritu y ámbito de la invención tal como se definen
en las adjuntas reivindicaciones.

N O T A

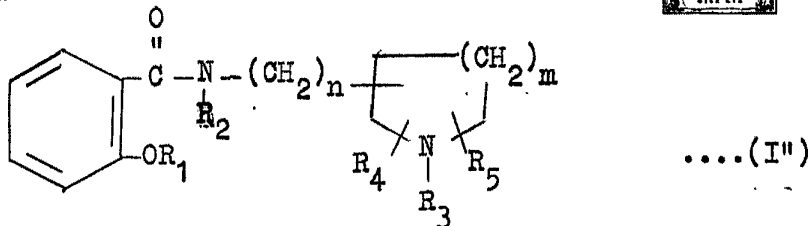
20. La Patente de Invención que se solicita por --
veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legis-
lación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
DE UN COMPUESTO BENZAMIDA HETEROCICLICO", con Prioridad -
de las Demandas de Patente en U.S.A. Serial Núm. 265.804-
de fecha 23-6-1.972 y Patente en Inglaterra núm. 56.240 -
25. de fecha 6-12-1.972, según las características esencia--
les de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

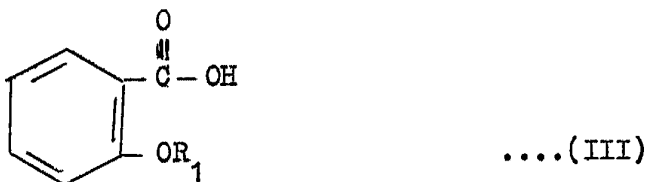
1ª.- Procedimiento de preparación de un compues-
to benzamida heterocíclico de fórmula general:
30.

416230

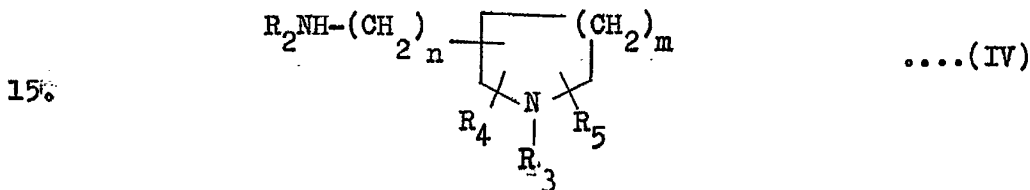
23



5. caracterizado porque un compuesto de ácido benzoico de fórmula general:



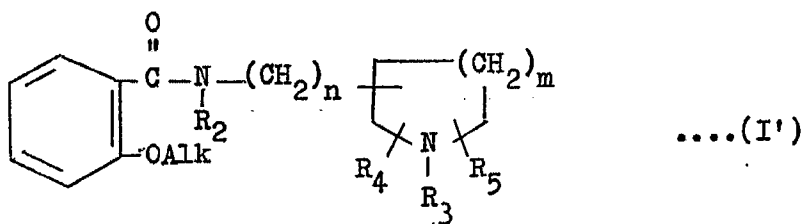
10. en forma del ácido libre o un derivado reactivo del mismo, se reacciona con una amina heterocíclica de fórmula general:



15. en cuyas fórmulas I'', III y IV, R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; R₃ representa un grupo alquílico inferior; R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2.

20. 2ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 1ª, cuyo compuesto responde a la fórmula general:

30. *[Handwritten signature]*

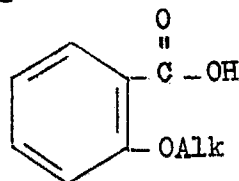


416230



caracterizado porque se reacciona un compuesto de ácido-benzoico de fórmula general:

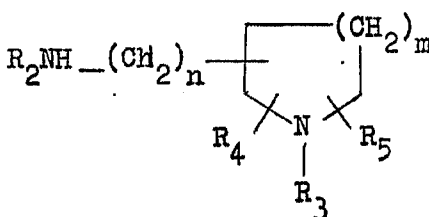
5.



....(III')

en presencia de un agente condensador, con una amina heterocíclica de fórmula general:

10.



....(IV)

15.

en cuyas fórmulas I', III', y IV, Alk representa un grupo alquílico inferior, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; R₃ representa un grupo alquílico inferior; R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2.

20.

3ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se reacciona un ácido 2-alcoxi inferior-benzoico con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina.

25.

4ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se reacciona ácido 2-metoxibenzoico con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina.

30.

5ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4ª, caracterizado porque el agente-

129

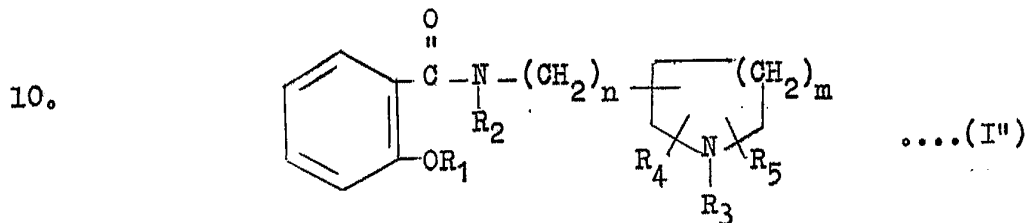
416230



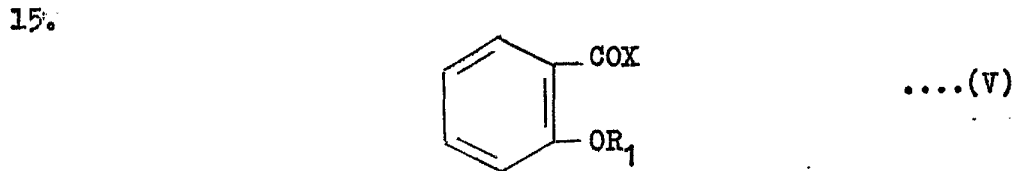
de condensación es tetracloruro de silicio.

6ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4ª, caracterizado porque el agente de condensación es N,N-diciclohexil-carbodiimida.

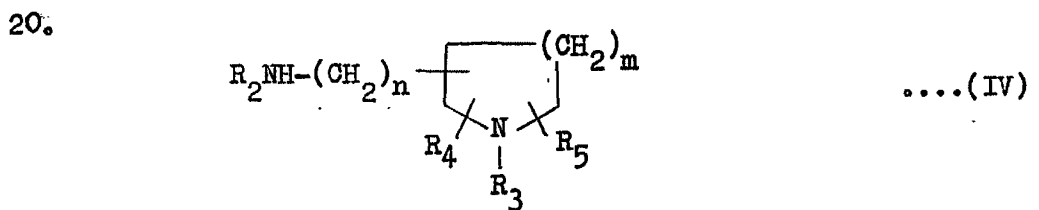
7ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 1ª, cuyo compuesto responde a la fórmula general:



caracterizado porque se reacciona un compuesto de ácido benzoico de fórmula general:



con una amina heterocíclica de fórmula general:



25. en cuyas fórmulas I", IV y V, R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; -- R₃ representa un grupo alquílico inferior; R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; n es 0, 1 ó 2; m es 1 ó 2 y X es un grupo o átomo

Reg

416230

23



mo residual inestable, seguido de conversión, cuando -- sea necesario o deseable, de un compuesto 2-hidroxilo - (R_1 =hidrógeno) en el correspondiente alcoxilo 2-infe--- rior (R_1 =alquilo inferior) por alquilación.

5. 8ª.- Procedimiento de preparación de un com--- puesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 7ª, caracterizado porque el compuesto de ácido benzoico se reacciona en forma de un éster del mismo en presen--- cia de un catalizador de aminólisis.

10. 9ª.- Procedimiento de preparación de un com--- puesto benzamida heterocíclico, según las reivindicacio--- nes 7ª u 8ª, caracterizado porque se reacciona un alco--- xibenzoato 2-inferior alquilo inferior con 1-etil-2-ami--- nometil-pirrolidina en presencia de un catalizador de--- aminólisis.

15. 10ª.- Procedimiento de preparación de un com--- puesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación--- 9ª, caracterizado porque se reacciona 2-metoxibenzoato--- metílico con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina en presen--- cia de un catalizador de aminólisis.

20. 11ª.- Procedimiento de preparación de un com--- puesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las--- reivindicaciones 8ª a 10ª, caracterizado porque el cata--- lizador de aminólisis es isopropóxido aluminico.

25. 12ª.- Procedimiento de preparación de un com--- puesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación--- 7ª, caracterizado porque el compuesto de ácido benzoico se reacciona en forma de cloruro ácido.

Handwritten signature or initials.

30. 13ª.- Procedimiento de preparación de un com--- puesto benzamida heterocíclico, según las reivindicacio---

416230



nes 7ª ó 12ª, caracterizado porque se reacciona un cloruro 2-alcoxi inferior-benzoílico con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina.

5. 14ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 13ª, caracterizado porque se reacciona cloruro 2-metoxibenzoílico con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina.

10. 15ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según las reivindicaciones 7ª ó 12ª, caracterizado porque se reacciona cloruro 2-hidroxi-benzoílico con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina.

15. 16ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 15ª, caracterizado porque el compuesto 1-etil-2-(2-hidroxi-benzamido metil)pirrolidina así obtenido es alquilado en la posición 2.

20. 17ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 16ª, caracterizado porque el compuesto benzamida heterocíclico así obtenido se convierte en el correspondiente compuesto 5-clorosulfonilo por clorosulfonación.

25. 18ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 17ª, caracterizado porque el compuesto 5-clorosulfonilo así obtenido es convertido en el correspondiente compuesto de ácido 5-sulfónico por hidrolisis.

30. 19ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las-

kg



23

reivindicaciones 1ª a 16ª, caracterizado porque el compuesto benzamida heterocíclico así obtenido es convertido en un N-óxido, sal amónica cuaternaria o sal de adición ácida del mismo.

5.

20ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO BENZAMIDA HETEROCICLICO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y dos hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 23 JUN. 1973

DELMAR CHEMICALS LIMITED

P.P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

129