

432224

24 DIC. 1975

P.- 59.017

112

In. Cl.: C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET IN -
DUSTRIELLES DE L'ÎLE-DE-FRANCE

Sociedad anónima francesa

establecida en 46, Boulevard de Latour-Maubourg,
75-París 7^e, Francia.

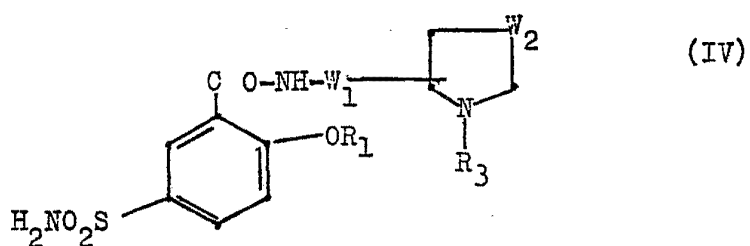
por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENCENOSULFONALIDA"

La presente invención trata de un nuevo procedimiento de preparación de derivados de bencenosulfonamidas que poseen propiedades farmacológicas interesantes como antieméticos y agentes psicotropos.

Entre éstos, es un compuesto conocido la sulpirida, o sea la 1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoylbenzamidoetil)pirrolidina.

Prosiguiendo sus investigaciones relativas a los procedimientos de preparación de estos derivados de bencenosulfonamidas, la sociedad solicitante ha encontrado que estos compuestos podrían obtenerse con rendimientos elevados por un procedimiento nuevo que constituye el objeto de la invención.

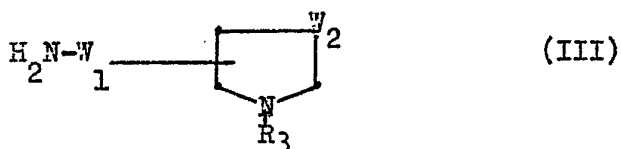
La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de derivados de bencenosulfonamidas de la fórmula general (IV):



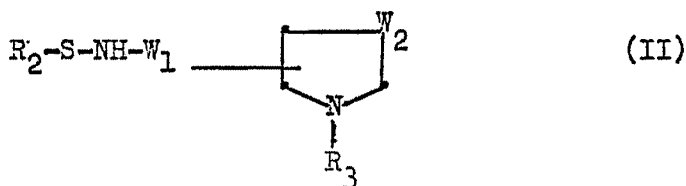
en la que R_1 puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol,

R_3 puede ser un grupo alcohol, y

W_1 y W_2 pueden ser un grupo alcoholeno de peso molecular reducido,
 que comprende la reacción de un compuesto aminado de la
 fórmula general (III):

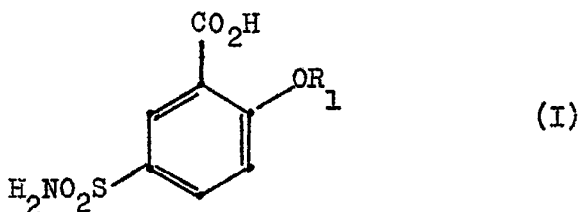


10 en la que R_3 , W_1 , W_2 tienen los significados antes citados, con un disulfuro orgánico, reaccionando el nuevo derivado de sulfenamida formado, de fórmula general (II)



en la que R_2 puede ser un resto orgánico, y

R_3 , W_1 y W_2 tienen los significados anteriormente citados, con un derivado de ácido salicílico de
 fórmula general (I):



en la que R_1 tiene el significado antes citado, o de una de sus sales, en presencia de un compuesto orgánico de fósforo trivalente.

5 El ácido benzoico sustituido de la fórmula I que se utiliza como materia prima, ha sido descrito por la Sociedad Solicitante en la patente americana - 3.342.826, expedida el 19 de Septiembre de 1.967, patente de prioridad de la patente francesa correspondiente expedida el 30 de enero de 1.967 con el N° 1.472.025.

10 La reacción de la presente invención se efectúa haciendo reaccionar el compuesto aminado (III) con un disulfuro orgánico, lo que conduce a un nuevo derivado de sulfenamida (II) que se aísla o no del medio de reacción, reaccionando este compuesto (II) sobre el derivado de ácido salicílico (I) en presencia de un compuesto orgánico de fósforo trivalente.

15 En la sustancia de partida (I) y el nuevo derivado de sulfenamida (II), los valores de los grupos alcoholo correspondientes a R_1 y R_3 incluyen, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, etc., ...; los grupos alcoholeno para W_1 y W_2 incluyen, por ejemplo, cadenas de alcoholeno lineales o sustituidas tales como metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, metilmetileno....

20 El resto orgánico R_2 incluye todos los grupos

orgánicos que son susceptibles de transformarse en tiocompuestos; son éstos grupos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos tales como etilo, ciclohexi
lo, fenilo, orto-nitrofenilo, 2-piridilo, 4-piridilo,
5 5-nitro-2-piridilo, pirimidilo, benzamidazolilo, benzo
tiazolilo, etc....

Como compuestos orgánicos de fósforo trivalente de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, fosfinas, ésteres del ácido fosforoso, y ésteres del
10 ácido fosfonoso.

Las fosfinas utilizables son, por ejemplo, fosfinas primarias tales como propilfosfina, isobutilfosfina, fenilfosfina, etc., fosfinas secundarias tales como dietilfosfina, diisoamilfosfina, difenilfosfina,
15 etc., fosfinas terciarias tales como trimetilfosfina, trietilfosfina, trifenilfosfina, etc.,

Los ésteres del ácido fosforoso incluyen, por ejemplo, ésteres mono (o di-, o tri-) alcohólicos tales como el éster mono (o di-, o tri-) metílico, el éster
20 mono (o di-, o tri-) etílico, el éster mono (o di-, o tri-) propílico, el éster mono (o di-, o tri-) isopropílico; ésteres mono (o di-, o tri-) arílicos del ácido fosforoso tales como el éster mono (o di-, o tri-) fenílico, el éster mono (o di-, o tri-) nitrofenílico, etc.

25 Los ésteres del ácido fosfonoso incluyen, por

ejemplo, los ésteres mono (o di-) alcohólicos del ácido alcohilfosfonoso, tales como el éster mono (o di-) metílico del ácido metilfosfonoso, el éster mono (o di-) etílico del ácido etilfosfonoso, etc.,; los ésteres mono (o di-) alcohólicos del ácido arilfosfonoso, tales como el éster mono (o di-) metílico del ácido fenilfosfonoso, el éster mono (o di-) etílico del ácido fenilfosfonoso, y el éster mono (o di-) fenílico del ácido fenilfosfonoso.

Los compuestos orgánicos de fósforo trivalente no se limitan a los que se han descrito arriba, y todo compuesto orgánico de fósforo trivalente susceptible de ser oxidado en el transcurso de la reacción sin perjudicar a ésta puede utilizarse en la presente invención.

Las sales del compuesto de partida (I) son con preferencia sales metálicas susceptibles de desplazar el azufre de los tiocompuestos tales como, por ejemplo, sales de cobre, de mercurio, de plomo, de manganeso, de cromo, y no se limitan a las que se han descrito arriba.

Como disulfuros orgánicos utilizados en la presente invención, se incluyen, por ejemplo, sulfuros de dialcoholo tales como sulfuro de dimetilo, sulfuro de dietilo, sulfuro de metilo y etilo, sulfuro de dipropi-

lo, etc.; disulfuros de alcoholo y arilo tales como disulfuro de metilo y fenilo, disulfuro de etilo y fenilo, etc.; disulfuros de diarilo tales como disulfuro de difenilo, disulfuro de ditolilo, etc.; disulfuros diheterocíclicos tales como disulfuro de di(2-píridilo), disulfuro de di(4-nitro-2-piridilo), disulfuro de di(2-benzotiazolilo), disulfuro de di(2-benzimidazolilo), etc.

La reacción, objeto de la invención, se puede efectuar en presencia de un agente susceptible de desplazar el azufre de un tiocompuesto para obtener la benzamida (IV) con rendimientos elevados.

Tal agente se utiliza de manera particularmente eficaz cuando el grupo R_2 del derivado de sulfenamida (II) es, por ejemplo, un grupo 2-piridilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzimidazolilo, etc., ... o bien cuando el disulfuro orgánico es, por ejemplo, el disulfuro de di-(2-piridilo), el disulfuro de di(2-benzotiazolilo), el disulfuro de di(2-benzimidazolilo),...

No es necesario emplear tal agente cuando el compuesto de partida (I) se utiliza en la forma de una sal de metal pesado, o cuando el tiocompuesto obtenido durante la reacción de amidificación es un compuesto estable.

Los agentes susceptibles de desplazar el azufre de un tiocompuesto incluyen, por ejemplo, sales de

metal pesado de ácidos minerales tales como cloruro mer-
cúrico, cloruro de zinc, cloruro cúprico, sulfato de
plomo, sulfato de manganeso, etc., ... compuestos orga-
5 nometálicos constituidos por un compuesto orgánico do-
nante de hidrógeno, tal como urea, succinimida, ftalimi-
da, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, N-hidroxisuccinimi-
da, p-metoxifenol, etc... y un metal pesado; un ácido
conforme con la teoría de PEARSONS tal como el éster
del ácido sulfénico como, por ejemplo, el éster metíli-
10 co o etílico o butílico terciario del ácido o-nitrofe-
nil sulfénico, el éster metílico o butílico terciario
del ácido 2,4-dinitrofenil sulfénico, etc...; un com-
puesto olefínico tal como 2,3-dihidropirano, éter n-bu-
til-vinílico, etc...

15 Tales agentes no se limitan a los que se han
citado arriba.

La presente reacción se efectúa por lo gene-
ral en un disolvente tal como dimetilformamida, piridi-
na, éter, dioxano, cloruro de metileno, tetrahidrofura-
no, benceno, tolueno, etc... o en cualquier disolvente
20 inerte frente a la reacción.

La presente reacción se puede llevar a cabo
en presencia de un ácido tal como ácido piválico, N-hi-
droxisuccinimida, fenol, p-nitrofenol, ácido pícrico,
25 etc..., o de una base tal como trietilamina, N-alcohol-

morfolina, etc..., o de agua.

La temperatura de reacción no está limitada, y la reacción se puede efectuar a la temperatura ambiente.

5 De acuerdo con el procedimiento de la invención, se han obtenido, por ejemplo, las benzamidas (IV) siguientes:

1-metil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)-pirrolidina,

10 1-metil-2-(2-hidroxi-5-sulfamoilbenzamidometil)pirrolidina,

1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)pirrolidina,

15 1-etil-2-(2-etoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)-piperidina,

1-etil-2-[3-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamido)-propil] pirrolidina,

1-etil-2-[2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamido)-etil] piperidina,

20 1-etil-2-[2-(2-etoxi-5-sulfamoilbenzamido)-etil] pirrolidina,

25 Las benzamidas (IV) formadas por el procedimiento, objeto de la invención, pueden, si es preciso, convertirse en sus sales de ácidos minerales tales como el clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, etc...,

o de ácidos orgánicos tales como el acetato, propiona -
to, maleato, tartrato, citrato, salicilato, etc...

La presente invención se ilustra por el ejem-
plo que sigue, sin que éste limite en modo alguno su al-
cance.

5

EJEMPLO

6 ml de una solución de 0,64 g de 1-etil-2-
aminometil pirrolidina y de 1,04 g de trifenilfosfina
en dimetilformamida purificada se han añadido a la tem-
peratura ambiente y con agitación a una solución de
1,15 g de ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico y de 1,2 g
de disulfuro de di(2-piridilo) en 4 ml de dimetilforma-
mida purificada.

10

La mezcla se ha mantenido en agitación duran-
te una hora a la temperatura ambiente, y luego se ha
destilado la dimetilformamida a presión reducida. El re-
siduo se ha disuelto en acetato de etilo y se ha extraí-
do seguidamente con ácido clorhídrico normal.

15

La capa acuosa se ha alcalinizado por medio
de una solución acuosa de sosa normal con enfriamiento
por hielo. La solución se ha saturado con cloruro de so-
dio y se ha extraído a continuación dos veces con aceta-
to de etilo. La base orgánica se ha lavado con una solu-
ción saturada de cloruro de sodio en agua, se ha secado
por medio de sulfato de sodio anhidro, y se ha destila-

20

25

do luego el acetato de etilo.

La 1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)pirrolidina se ha obtenido cuantitativamente.

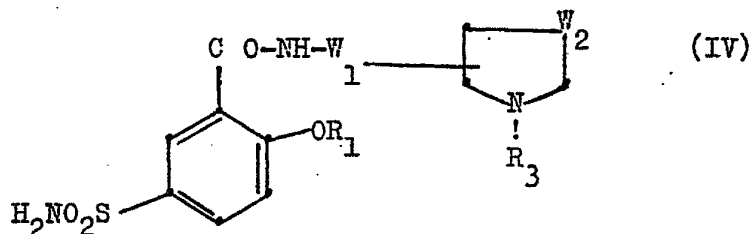
5 Esta sustancia se ha recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y de hexano normal para dar cristales incoloros (punto de fusión: 176 a 178°C).

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 27 de Noviembre de 1.973, bajo el Nº 73/42 266, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.^a.- Un nuevo procedimiento de preparación de derivados de bencenosulfonamidas de la fórmula general (IV)

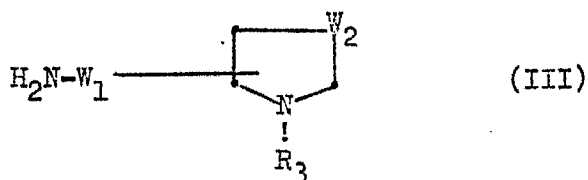


15 en la que R_1 puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo,

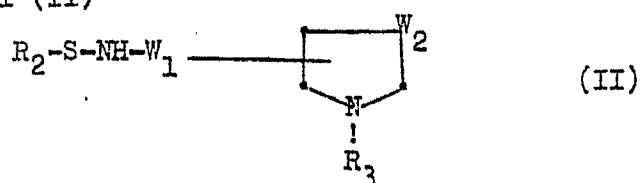
R_3 puede ser un grupo alcohilo, y

W_1 y W_2 pueden ser un grupo alcohileno de peso molecular reducido,

caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto aminado de la fórmula general (III)



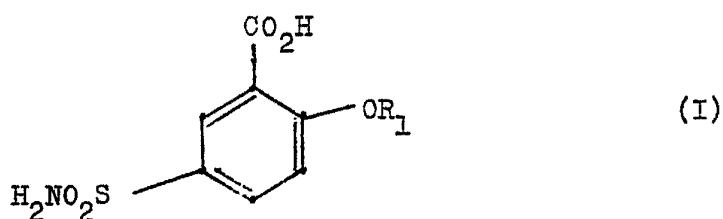
en la que R_3 , W_1 , y W_2 tienen los significados antes citados, sobre un disulfuro orgánico, y por el hecho de que el nuevo derivado de sulfenamida formado, de la fórmula general (II)



en la que R_2 puede ser un resto orgánico, y

15 R_3 , W_1 y W_2 tienen los significados antes citados,

reacciona con un derivado de ácido salicílico de la fórmula general (I):



en la que R_1 tiene el significado antes citado, o de una de sus sales, en presencia de un compuesto orgánico

25

de fósforo trivalente.

2.- Un procedimiento de preparación de derivados de bencenosulfonamida.

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

Esta memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu

For Forer.

