

435274

P. - 59.836

114/9

26 MAR. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	CO7D//A61K
-----------	------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

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

Sociedad anónima francesa

establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg, 75-Paris  
72, Francia

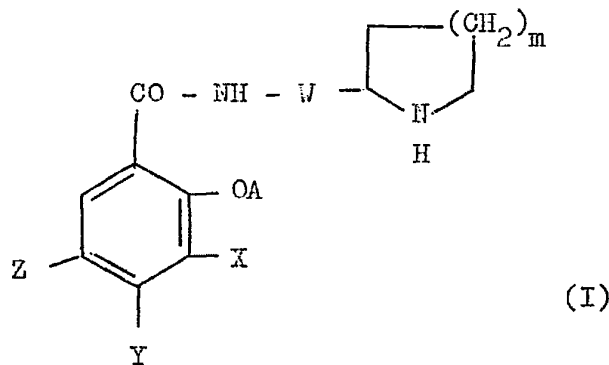
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-(2-PIRROLIDINILAL  
COHIL)-BENZAMIDAS SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional CO7D)

17-3-75.

La presente invención tiene por objeto nuevas N-(2-pirrolidinil-alcohol)benzamidadas sustituidas de la fórmula general I, sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sus sales de amonio cuaternario, sus isómeros dextrógiros y levógiros, y su procedimiento de preparación.

Las benzamidadas objeto de la invención tienen la fórmula siguiente



en la que

A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de C<sub>1-5</sub>; o un grupo alqueno de C<sub>2-5</sub>,

X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C<sub>1-5</sub>, un grupo alcoholo de C<sub>1-5</sub>, un grupo alquenilo de C<sub>2-5</sub>, o un grupo alqueno de C<sub>2-5</sub>,

Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo de C<sub>1-5</sub>, alcoxi de C<sub>1-5</sub>, amino,

25  
17-3-75.

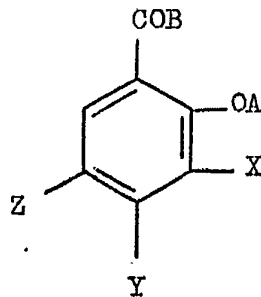
amino sustituido como por ejemplo alcoholamino, acilamino, bencilamino, alcocarbonilamino,

5 Z representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de  $C_1-C_5$ , un grupo alcohol sulfonilo de  $C_1-5$ , un grupo  $SO_2NR_1R_2$ , en el que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, son hidrógeno o un grupo alcohol inferior de  $C_1-5$ , o forman, juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene eventualmente otro heteroátomo,

10 W representa un grupo alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono que pueden formar una cadena recta o ramificada, m representa un número entero igual a 1, 2 ó 3.

Las benzamidas de la invención puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula

15



20

en la que

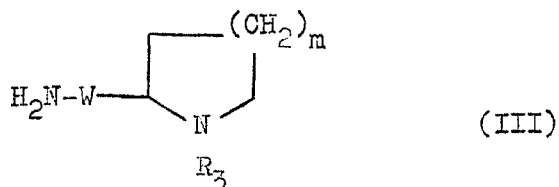
B representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un resto orgánico,

25

A, X, Y, y Z tienen los significados antedichos,

17-3-75.

con una amina racémica, dextrógira o levógira, de fórmula  
la



en la que

W y m tienen los significados antedichos,

$R_3$  representa un grupo bencilo o un átomo de hidróge-  
no,

10

o por reacción de sus derivados reactivos.

Entre los grupos amino sustituidos repre-  
sentados por Y, puede elegirse el grupo alcoholamino en  
tre los grupos mono- o dialcoholamino de  $C_{1-5}$ , y el gru-  
po acilamino puede elegirse entre los grupos acetamido,  
formamido, propionamido, butiramido, benzamido, ftali-  
mido, etc...

15

En el caso en que  $R_3$  es un grupo bencilo,  
éste se transforma en átomo de hidrógeno por reducción  
catalítica por medio de hidrógeno en presencia de cata-  
lizadores tales como níquel Raney, paladio sobre carbón,  
negro de platino, etc. La presión de hidrogenación em-  
pleada varía desde la presión atmosférica hasta 200 at-  
mósferas.

20

25

En el compuesto de partida (II), el resto

17-3-75.

orgánico incluye los grupos susceptibles de formar derivados reactivos de ácido. Estos pueden ser ésteres carboxílicos, tales como el metílico, etílico, propílico, butírico, isobutírico, pentílico, etc., ésteres de ácido reactivos, tales como ésteres cianometílicos o metoximetílicos, o ésteres de N-hidroxiimida, o ésteres aromáticos, sustituidos o no; hidrazidas de ácido; azidas de ácido; anhídridos simétricos; anhídridos mixtos, por ejemplo formados con halogenoformiato de alcohol inferior; azólidos, tales como triazolidos, tetrazólidos o imidazolidos; isocianatos de ácido. Sin embargo, la invención no se limita a los derivados antes citados.

Según el procedimiento de la invención, como derivados reactivos de la amina (III) pueden emplearse los compuestos siguientes: los productos de reacción de la amina con los cloruros de fósforo, el oxiclорuro de fósforo, los clorofosfitos de dialcohol, diarilo u ortofenileno, los diclorofosfitos de alcohol o arilo, o el isotiocianato de la amina. Los derivados reactivos antedichos pueden reaccionar con el ácido in situ o después de un aislamiento previo.

Es posible igualmente efectuar la reacción del ácido libre y la amina libre en presencia de un agente de condensación, tal como, por ejemplo, el tetracloruro de silicio, el anhídrido fosfórico o una

17-3-75.

carbodiimida, tal como la dicitclohexilcarbodiimida.

La reacción de amidificación de la invención puede efectuarse en presencia o ausencia de disolvente. Los sistemas empleados como disolvente, inertes frente a la reacción de amidificación, son, por ejemplo, alcoholes, polioles, benceno, tolueno, dioxano, cloroformo, o éter dimetílico de dietilenglicol. También es posible emplear como disolvente un exceso de la amina empleada como materia prima. Puede ser preferible calentar la mezcla de reacción durante la amidificación, por ejemplo hasta el punto de ebullición de los disolventes antes citados.

El compuesto obtenido según el procedimiento de la invención puede reaccionar, si es necesario, con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, para dar sales de adición de ácido. Puede reaccionar también, si es necesario, con halogenuros o sulfatos de alcohol para dar sales de amonio cuaternario.

Las benzamidas de la invención muestran interesantes propiedades terapéuticas, particularmente como antieméticas, antiulcerosas, modificadoras del sistema nervioso central. Su baja toxicidad es compatible

25  
17-3-75.

con un empleo en terapéutica humana sin riesgo de provocar efectos secundarios.

5 Para ilustrar las características técnicas de la presente invención, se describirán algunos ejemplos de realización, entendiéndose que no son limitativos en cuanto a su modo de puesta en práctica y a las aplicaciones que se pueden efectuar con los mismos.

Ejemplo 1: Clorhidrato de N-(2'-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida

10 En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador, un termómetro y un refrigerante se introdujeron 51,5 g de 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzato de metilo, 20 ml de agua y 40 g de 2-aminopirrolidina. La mezcla se calentó durante 7 horas a la temperatura de reflujo, y después se enfrió. Tras la adición de 50 ml de agua y 50 ml de lejía de sosa al 40%,  
15 la mezcla se calentó durante 2 horas a la temperatura de reflujo. Los cristales formados por enfriamiento se lavaron con agua y se secaron en estufa a 50°C. Se obtuvieron 32 g de benzamida en forma de base.

20 El clorhidrato se formó por disolución de la base en alcohol a ebullición, filtración en caliente y adición de ácido clorhídrico ( $d = 1,18$ ). Los cristales formados por enfriamiento se filtraron, se lavaron  
25 con etanol y se secaron en estufa a 50°C. Se obtuvieron

17-3-75.

24,2 g de clorhidrato de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (P. de f. 167°C).

Ejemplo 2: N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-amino-5-sulfamoilbenzamida

5                   En un matraz de fondo redondo de un litro provisto de refrigerante se introdujeron 140 g de 2-metoxi-4-amino-5-sulfamoilbenzoato de metilo, 48,5 ml de agua, y 80 g de 2-aminometilpirrolidina. La suspensión obtenida se calentó al baño María. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se diluyó con 540 ml de agua. El sólido formado se filtró con succión, se lavó con agua, y se secó a 45°C.

15                   La base obtenida se purificó por transformación en clorhidrato y reprecipitación por medio de amoníaco al 20%, y después se filtró con succión, se lavó y se secó a 50°C. Se obtuvieron 97 g de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-amino-5-sulfamoilbenzamida. (Rend.: 54,8%. P. de f. 205-206°C).

20                   Ejemplo 3: N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida.

25                   En un matraz de fondo redondo de 2 litros provisto de un agitador, un refrigerante y un termómetro se introdujeron 130 g de N-bencil-2-aminometilpirrolidina, 620 ml de metil-etil-cetona, y después, manteniendo la temperatura a entre 5 y 10°C, 162,6 g de clo-

17-3-75.

ruro de 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoílo. La mezcla se mantuvo bajo agitación sin calentamiento durante 1 hora. El sólido formado se filtró, se lavó con un poco de metil-etil-cetona, y después se disolvió en etanol en caliente. Los cristales obtenidos por enfriamiento se filtraron, se lavaron, se secaron, y después se introdujeron en un autoclave de 1 litro con 500 ml de agua, 150 g de níquel Raney, e hidrógeno hasta la obtención de una presión de 170 kg. La mezcla se calentó durante 4 horas a 100°C; después de enfriarla, el níquel se filtró y se enjuagó con agua. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida; el residuo se trató con una mezcla de 25 ml. de ácido clorhídrico al 36% y agua, hasta obtener 500 ml. de disolución. Tras calentamiento a 80°C y filtración, el medio se alcalinizó con sosa al 40%. Los cristales obtenidos tras enfriamiento se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron. Se obtuvieron 111,5 g de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida. (Rend. 70,3%. P. de f. 150°C).

20 Ejemplo 4: N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-aminobenzamida

Una disolución de 1,4 g de tricloruro de fósforo en 8 ml, de piridina se vertió, gota a gota y manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C, en una disolución de 2 g de 2-aminometilpirrolidina, bajo agitación

25  
17-3-75.

en la piridina. La agitación se continuó a entre 0 y 5°C, y después a la temperatura ambiente. Tras la adición de 1,6 g de ácido 2-metoxi-4-aminobenzoico, la mezcla se calentó bajo agitación durante varias horas.

5                   Tras enfriamiento de la mezcla y eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en cloroformo, y después la disolución se lavó con carbonato de sodio acuoso, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentración bajo presión reducida, se obtuvieron 1,5 g de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-aminobenzamida (Rend.: 62,8%. P. de f. 98°C).

10                   Ejemplo 5: N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida

15                   En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador mecánico y un termómetro se introdujeron 750 ml de metiletilcetona, 103 g de N-bencil-2-aminometilpirrolidina, y después, manteniendo la temperatura entre 15 y 20°C, se añadieron 133 g de cloruro de 2-metoxi-5-metilsulfonilbenzoílo. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró con succión y se trató con metil-etil-cetona con hielo, y después se disolvió en etanol en caliente. Los cristales obtenidos por enfriamiento se filtraron, se lavaron y se secaron, y después

20                   se introdujeron en un autoclave de 5 litros con 1 litro

25

17-3-75.

de agua y 20 g de níquel Raney. Después de las purgas usuales, se introdujo hidrógeno bajo una presión de 130 kg, y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas.

5 Después de enfriar, el níquel se filtró y se lavó. A continuación, los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo se trató con agua y ácido clorhídrico hasta obtener un volumen de 500 ml. La disolución formada se calentó a 80°C, se filtró y se alcalinizó con sosa. Después de enfriar, los cristales formados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron. Se obtuvieron 10 98 g. de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida. (Rend.: 68,9%. P. de f. 152,5°C).

Ejemplo 6: N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida

15 En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador y un refrigerante se introdujeron 7,3 g de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico, 200 ml de tetrahidrofurano, y 7,3 g de carbonildiimidazol.

20 Tras agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadieron 4,8 g de 2-aminometilpirrolidina. La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó después bajo vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico y la disolución obtenida se filtró, y después se 25 trató con sosa hasta pH = 12-13. La mezcla se sometió a 17-3-75.

extracción con cloroformo. Después de secarla y filtrarla, el disolvente se evaporó bajo vacío. Tras purificación en etanol se obtuvieron 6,5 g de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida. (Rend.: 66,5%. P. de f. 150°C).

5

Ejemplo 7: Clorhidrato de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2,3-dimetoxi-5-sulfamoilbenzamida.

10

En un matraz de fondo redondo de 4 litros provisto de un agitador mecánico y un termómetro, se introdujeron 1 litro de acetona, y 200 g de N-bencil-2-aminometilpirrolidina. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 280 g de cloruro de 2,3-dimetoxi-5-sulfamoilbenzoílo, manteniéndose la temperatura del medio de reacción por debajo de 10°C.

15

La mezcla se dejó después bajo agitación durante 4 horas. El precipitado formado se filtró con succión, se lavó sobre el filtro con acetona, y después se introdujo en un autoclave con 1200 ml de agua, 40 ml de ácido clorhídrico (d = 1,18) y 5 cucharadas de níquel Raney.

20

Tras las purgas habituales, se introdujo el hidrógeno a una presión de 140 kg. La mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar, el níquel se enfrió y la mezcla se alcalinizó con 150 ml de amoníaco. El precipitado obtenido se filtró y se secó,

25

17-3-75.

y después se disolvió a ebullición en 150 ml de etanol absoluto, y se acidificó con 40 ml de etanol clorhídrico. Los cristales obtenidos por enfriamiento se filtraron, se lavaron y se secaron a 50°C. Se obtuvieron 95 g  
5 de clorhidrato de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2,3-dimetoxi-5-sulfamoilbenzamida. (P. de f. 195-198°C).

Ejemplo 8: N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida

En un matraz de fondo redondo de 1 litro se introdujeron 51,8 g de 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoato de etilo, 24 g de 2-aminometilpirrolidina y 200 ml de butanol.  
10

La mezcla se calentó durante siete horas a la temperatura de reflujo. Después de enfriarla y evaporar el disolvente bajo vacío, el residuo se recrystalizó en dimetilformamida. Se obtuvieron 51 g de benzamida (rendimiento, 73%).  
15

Una segunda recrystalización proporcionó 43 g. de N-(2'-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida (Rend.: 61,5%. P. de f. 185°C).  
20

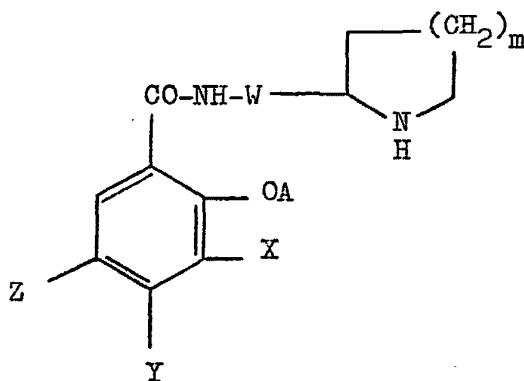
La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Francia, el 5 de Marzo de 1974, bajo el Nº 74/7535 y 7 de Febrero de 1975, bajo el Nº 75/3800, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.  
25

17-3-75.

## 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:

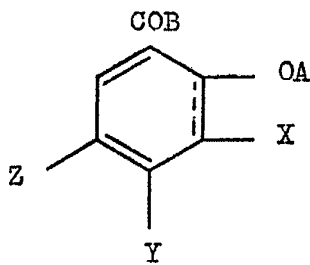
- 5                    1ª.- Un procedimiento de preparación de N-(2-pirrolidinilalcohol)-benzamidas sustituidas, sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sus sales de amonio cuaternarias, sus isómeros dextrógiros y levógiros, benzamidas sustituidas que tienen la
- 10                    fórmula general siguiente



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

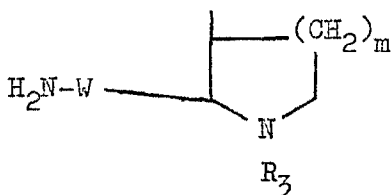
17-3-75.

5 alcoholo de  $C_{1-5}$ , un grupo alquenilo de  $C_{2-5}$ ; X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de  $C_{1-5}$ , un grupo alcoholo de  $C_{1-5}$ , un grupo alqueniloxi de  $C_{2-5}$ , un grupo alquenilo de  $C_{2-5}$ ; Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo de  $C_{1-5}$ , un grupo alcoxi de  $C_{1-5}$ , un grupo amino, amino sustituido, como por ejemplo alcoholamino, acilamino, bencilamino, alcoxycarbonilamino; Z representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de  $C_{1-5}$ , un grupo alcoholosulfonilo de  $C_{1-5}$ , un grupo  $SO_2NR_1R_2$  en el que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, son hidrógeno o un grupo alcoholo inferior de  $C_{1-5}$ , o forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que contiene eventualmente otro heteroátomo; W representa un grupo alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden formar una cadena recta o ramificada, y m representa un número entero igual a 1, 2 ó 3, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



17-3-75.

en la que B representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un resto orgánico; y A, X, Y y Z tienen los significados antedichos, con una amina racémica, dextrógira o levógira de fórmula



5 en la que W, y m tienen los significados antedichos, y R<sub>3</sub> representa un grupo bencilo o un átomo de hidrógeno, o sus derivados reactivos, y reducir eventualmente el grupo bencilo.

10 2a.- Procedimiento de preparación de N-(2-pirrolidinilalcohol)-benzamidás sustituidas.

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

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

Madrid,

26 MAR. 1975

P. A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

17-3-75.  
G.D.S.