



ESPAÑA



11 FEB 1975

19 ES	11 21	NUMERO 443563	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION	

P.- 61.907
9254/69 (PV)

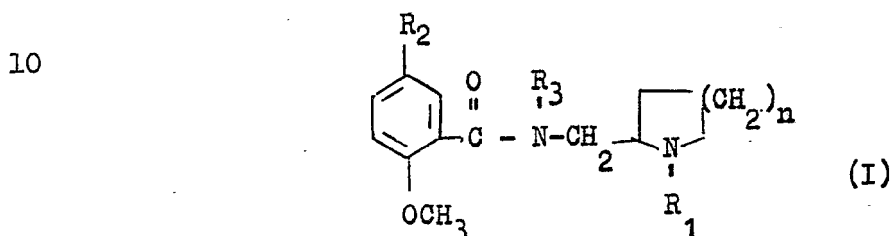
PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
74/41718	18.12.74	Francia
75/31334	14.10.75	Francia
75/34570	13.11.75	Francia
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61H	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE METOXI-2-RENZAMIDAS"		
68 SOLICITANTE (S)		
SYNTHELABO		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1 avenue de Villars, París, Francia		
69 INVENTOR (ES)		
Jean-Pierre Kaplan, Bernard Michel Raizon, Daniel Charles Léon Obitz, Philippe Michel Jacques Manoury, Henry Najer, Maurice Jalfre y Don Pierre René Lucien Giudicelli		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		



La presente invención se refiere a derivados de metoxi-2-benzamidas, sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, a su preparación, y a los medicamentos que contienen estos compuestos como principios activos.

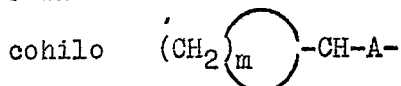
Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I)



15 en la que

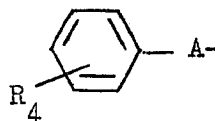
- n representa un número entero igual a 1 ó 2;

- R₁ representa, o bien un resto de cicloalcohol-al-



o bien un resto de fenilalcoholo

20



fórmulas en las que m representa un número entero al menos igual a 2 y como máximo igual a 5, A es

25 una cadena de alcoholeno lineal o ramificada que con-

11 FEB 1960



5 tiene 1 a 4 átomos de carbono, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido del grupo que consta de halógenos, en particular flúor y cloro, resto trifluorometilo, y radicales alcohilo o alcoxi que contienen 1 a 3 átomos de carbono,

o bien un radical $CNCH_2-CH_2-$

o bien un radical $CH=C-CH_2-$

10 o bien un radical $\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \diagdown \\ CH- \\ \diagup \\ C_6H_5 \end{array}$

o bien un radical $F-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

15 - R_2 representa, o bien un átomo de cloro, o bien un grupo SO_2R_5 , siendo R_5 un radical alcohilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono,

20 o bien un grupo $SO_2NR_6R_7$, representando R_6 y R_7 , que son idénticos o diferentes, e independiente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono;

25 - y R_3 representa, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un radical alcohilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono.

La invención se refiere particularmente a los compuestos para los cuales R_1 es un radical bencilo o α -metilbencilo que puede llevar sustituyentes.

5 La invención se refiere igualmente, de modo particular, a los compuestos en los que R_2 es SO_2NH_2 , y entre ellos los compuestos para los que R_1 es un radical fluorobencilo, clorobencilo, bencilo, cianoetilo, ciclopropil-metilo, feniletilo, metoxibencilo, α -metilbencilo, p-cloro-fenil
10 etilo, trifluorometilbencilo, p-metilbencilo, propin-2-ilo, difenilmetilo ó p-fluorofenilvinilmetilo.

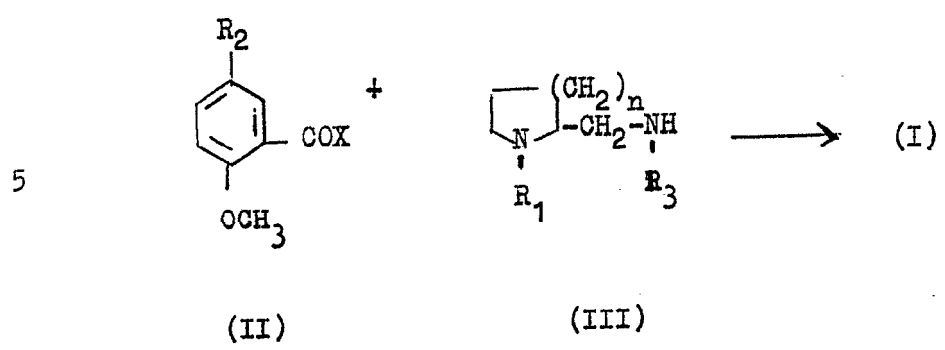
Los compuestos de la invención tienen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden existir en forma de racematos o de isómeros
15 ópticos, que forman parte de la invención.

Los compuestos de la invención son medicamentos utilizables en terapéutica humana y veterinaria, particularmente en el campo de las
20 afecciones nerviosas y psicósomáticas.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por aplicación de métodos conocidos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un halogenuro de ácido metoxi-2-benzoico sustituido, de fórmula
25 general (II), con una amina de fórmula general



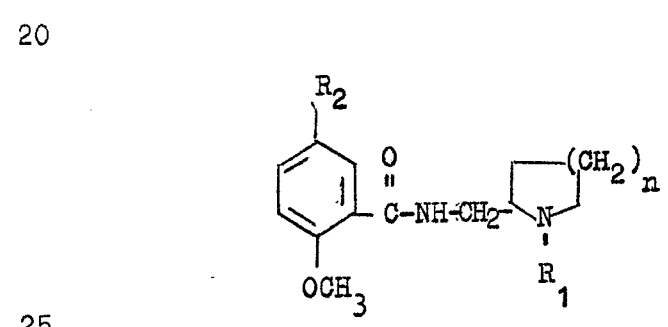
(III):



10 En las fórmulas (II) y (III) anteriores, n, R₁, R₂ y R₃ tienen los mismos significados que en la fórmula (I), y X representa un halógeno, particularmente cloro o bromo.

15 Esta reacción se efectúa preferiblemente a temperatura poco elevada (-5° a +30°C), en el seno de un disolvente apolar, tal como una cetona, y en presencia de un carbonato alcalino.

Una variante posible, cuando R₃ representa un radical alcohilo, consiste en preparar primero la amida

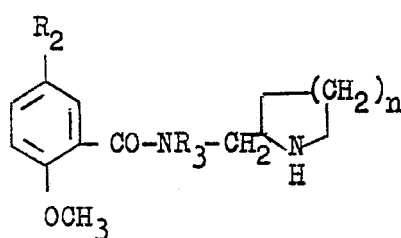




y fijar después el radical R_3 sobre el nitrógeno por alcoholilación.

Otra variante consiste en fijar el radical R_1 sobre el nitrógeno del núcleo heterocíclico por reacción entre el compuesto de fórmula

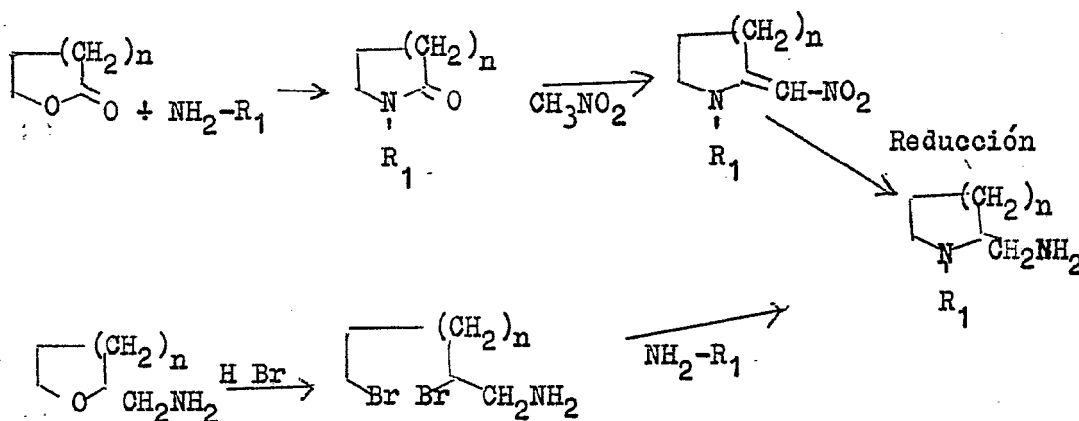
5



y R_1 X (X = átomo de cloro o de bromo).

Las aminas primarias de partida se obtienen a partir de los derivados de furano y de pirano, según el esquema de reacción que sigue, en el que se consideran variantes posibles:

15





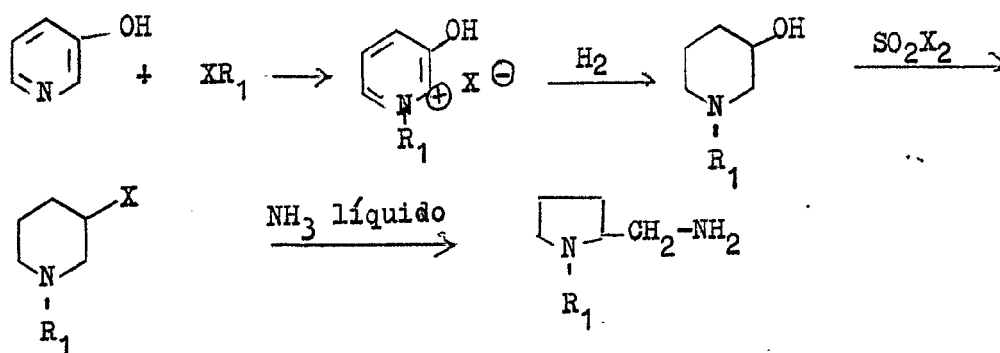
Después se puede fijar el radical R_3 sobre la amina primaria o proceder directamente a la preparación de la amida.

Una variante para la preparación de los compuestos de partida consiste en partir directa-

mente de la amina secundaria, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{-NHR}_3$ y

tratarla sucesivamente con HBr y NH_2R_1 . Se obtiene así directamente la amina cíclica disustituída sobre los dos átomos de nitrógeno.

Sólo en el caso en que $n=1$, existe otro modo de preparación de las aminas primarias de partida a partir de derivados de piridina, por contracción del ciclo según el esquema siguiente:



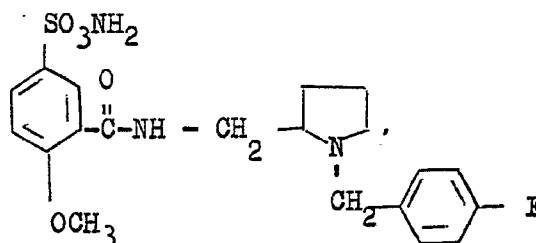
25



Los diversos símbolos en los esquemas anteriores tienen los significados ya precisados.

El desdoblamiento de los compuestos de la invención se efectúa según un método clásico : se añade al racemato un ácido ópticamente activo, elegido cuidadosamente, y se separan las sales así obtenidas aprovechando su diferente solubilidad en un disolvente apropiado.

Así, en el caso de la dl-N[(p-fluorobencil)-1-pirrolidinil-2-metil]metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida, compuesto cuya preparación se describirá más adelante,



las sales de esta base más adecuadas para la resolución son las sales neutras (1 molécula de ácido y 2 moléculas de base) que se obtienen por adición de un ácido D- o un ácido L-dibenzoiltartárico.

11 FEB 1976



Para mayor simplificación, se representarán las sales de modo abreviado empleando los símbolos siguientes: d ó l representará el isómero óptico de la base, compuesto de la invención, y D ó L el isómero óptico del ácido empleado.

La separación de las sales de los enantiómeros así obtenidas se efectúa gracias a la quasi-insolubilidad, en etanol calentado a temperatura de reflujo, de las sales formadas por adición del ácido y la base del mismo signo.

Las sales neutras insolubles (que se denominarán en adelante del modo siguiente: d-D-d y l-L-l) se obtienen con bastante buenos rendimientos (al menos 34%, en lugar del máximo teórico de 50%) pues las sales de signos contrarios (d-L-d y l-D-l) quedan en disolución en el medio.

Trabajando con ácido D(+)-dibenzoiltartárico, se recupera por tanto la base dextrógira, y, con ácido L(-)-dibenzoiltartárico es la base levógira la que se obtiene.

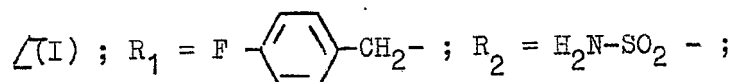
Por otro lado, se puede recuperar el isómero óptico que se revela no activo farmacológicamente en el campo considerado, para racemizarlo. Se desdoblará después el compuesto racémico obtenido para obtener el isómero óptico interesante.

11 FEB 1970

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

Ejemplo 1: N-(p-fluorobencil-1-pirrolidinil-2-)-metilmetoxi-2-sulfamoil-5-benzamida.

5



$R_3 = \text{H} ; n = 1 ; \text{número de código : SL-C.2057}$

10

a) p-fluorobencil-1-pirrolidinona-2

15

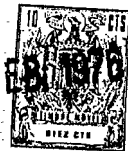
En un autoclave de 125 ml se introducen 47 g (0,375 moles) de p-fluorobencilamina, 30,4 g (0,353 moles) de furanona-2 y 0,4 g de hidroquinona. Después de haber expulsado el aire del aparato haciendo pasar por él una corriente de nitrógeno, se calienta la mezcla durante 6 horas a 250°C. Se enfría y se destila bajo presión reducida. Se recogen 51 g (rendimiento = 74,8%) de p-fluorobencil-1-pirrolidinona-2, líquido incoloro, que destila a 103-105° bajo una presión de 0,01 mm de mercurio, y solidifica lentamente. P. de f. = 37-38°C.

20

b) p-fluorobencil-1-nitrometilen-2-pirrolidina

25

A 40 g (0,207 moles) de p-fluorobencil-1-pirrolidinona-2 se añaden 26,1 g (0,207 moles) de sulfato de dimetilo, y la mezcla se calienta durante



11

4 horas a 60°C. Se enfría y se introduce lentamente, a 0°C, una disolución de metilato de sodio preparada a partir de 4,75 g (0,207 at-gramo) de sodio y 100 ml de metanol. Cuando se termina la adición, se agita durante 30 min. a 50°C. se enfría de nuevo a 0°C y se añaden gota a gota, continuando la agitación, 18,9 g (0,31 moles) de nitrometano. La mezcla de reacción se deja durante 12 horas a temperatura ambiente, y después se calienta durante 2 horas a 50°C. Se enfría y se vierte en 500 ml de agua, que se somete a extracción con cloroformo. Se separa después la capa orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente. El producto residual se lava con éter y se recristaliza en etanol. Se recogen así 27 g (rendimiento 55,2%) de p-fluorobencil-1-nitrometilen-2-pirrolidina en forma de cristales amarillo claro que funden a 108,5-109°.

Análisis: $C_{12}H_{13}FN_2O_2$, P.M.: 236,248
 Calculado, % : C 61,01, H 5,55; N 11,86
 Encontrado % : 60,96 5,66 12,02
 61,16 5,60

c) n-Aminometil-2-n-fluorobencil-1-pirrolidina
 Se hidrogena, a temperatura ambiente y a

11 FEB 1954

presión atmosférica, en presencia de níquel Raney,
una disolución de 27 g (0,114 moles) de p-fluoroben-
cil-1-nitrometilen-2-pirrolidina en 600 ml de meta-
nol. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de
5 hidrógeno, lo que requiere alrededor de una hora, se
separa el catalizador por filtración y se evapora el
metanol del producto de filtración. El producto res-
tante se destila a presión reducida. Se recogen 17,2
g (rendimiento: 72%) de aminometil-2-p-fluorobencil-
10 -1-pirrolidina, líquido incoloro que destila a 80-
82°C bajo una presión de 0,01 mm de mercurio; este
producto se emplea sin más purificación en la fase
posterior de la síntesis.

15 d) N-(p-fluorobencil-1-pirrodilidinil-2)metil
metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida.

Se disuelven 16,5 g (0,079 moles) de ami-
nometil-2-p-fluorobencil-1-pirrolidina en 400 ml de
acetona anhidra. Se añaden 11 g (0,08 moles) de car-
bonato de potasio. La suspensión obtenida se enfría
20 a 0°C, y, agitando vigorosamente, se añaden gota a
gota 18 g (0,072 moles) de cloruro de metoxi-2-sul-
famoil-5-benzoílo. Una vez terminada la adición se
continúa la agitación durante 1 hora, y se deja que
25 el medio de reacción llegue a la temperatura ambien-



te. Se elimina la acetona y el producto residual se tritura en una mezcla de agua y éter; se escurre, se lava con agua, después con éter, y se seca. Se disuelve después en acetona a ebullición, se añade negro animal y se filtra. Por enfriamiento del filtrado se depositan cristales, que se separan y se secan. Se recogen así 18,5 g (rendimiento, 61%) de N-[(p-fluorobencil-1-pirrolidinil-2)metil]metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida, que funde a 202,5-203°.

Análisis: $C_{20}H_{24}FN_3O_4S$ (421,494)
 Calc., % : C 56,99; H 5,74; N 9,97; F 4,51; S 7,61
 Encontr. % : 57,06 5,66 9,93 4,37 7,98
 57,19 5,68 9,89 7,86

El metanosulfonato de este compuesto funde a 216-217°C. El clorhidrato de este compuesto funde a 217-218°C.

Resolución del compuesto obtenido SL-C.205

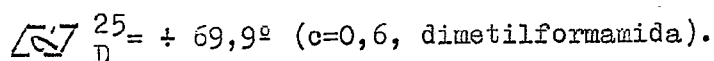
a) Obtención del enantiómero dextrógiro del SL-C.205

60 g (0,142 moles) del SL-C.205 racémico se mezclan con 53,57 g (0,142 moles) de ácido D-(+)-dibenzoiltartárico monohidratado (Fluka Purum) en unos 500 ml de metanol. Se filtra un material inso-



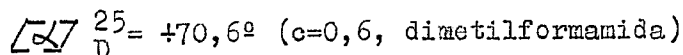
luble muy ligero, y el filtrado se evapora hasta
sequedad. Se recoge un residuo sólido blanco semi-
cristalizado que se pone en contacto con 1 litro de
etanol hirviendo. El compuesto pasa muy rápidamente,
5 durante el calentamiento a la temperatura de reflujo
del disolvente, del estado viscoso al estado fina-
mente cristalizado. Cuando, tras varias horas de
calentamiento a la temperatura de reflujo, ya no pa-
rece que haya aumento del producto sólido formado,
10 se escurre este último en caliente sobre vidrio fri-
tado mantenido a 80°C. Se lava la sal con unos 500
ml de etanol hirviendo, después con etanol frío, y,
finalmente, con éter; se seca después bajo presión
reducida a 60°C.

15 Se recogen así 33,58 g (rendimiento, 39,3%)
de D(+)-dibenzoiltartrato neutro de SLC-205 -d, que
funde a 183-4°C.



20 Se trata de nuevo este compuesto en 0,8 l
de etanol, se escurre en caliente y se seca.

Se obtienen 29,58 g de la sal anterior
(rendimiento, 34,6%) que funde a 183,5-184°C.



Análisis: Calc. % : C 57,79; H 5,18; N 6,97; F 3,15;

25

S 5,32



te. Se elimina la acetona y el producto residual se tritura en una mezcla de agua y éter; se escurre, se lava con agua, después con éter, y se seca. Se disuelve después en acetona a ebullición, se
 5 añade negro animal y se filtra. Por enfriamiento del filtrado se depositan cristales, que se separan y se secan. Se recogen así 18,5 g (rendimiento, 61%) de N-[(p-fluorobencil-1-pirrolidinil-2)metil]metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida, que funde a 202,5-
 10 203°.

Análisis: $C_{20}H_{24}FN_3O_4S$ (421,494)
 Calc., % : C 56,99; H 5,74; N 9,97; F 4,51; S 7,61
 Encontr. % : 57,06 5,66 9,93 4,37 7,98
 57,19 5,68 9,89 7,86

15 El metanosulfonato de este compuesto funde a 216-217°C. El clorhidrato de este compuesto funde a 217-218°C.

Resolución del compuesto obtenido SL-C.205

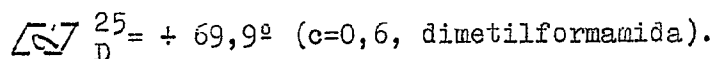
20 a) Obtención del enantiómero dextrógiro del SL-C.205

25 60 g (0,142 moles) del SL-C.205 racémico se mezclan con 53,57 g (0,142 moles) de ácido D-(+)-dibenzoiltartárico monohidratado (Fluka Purum) en unos 500 ml de metanol. Se filtra un material inso-



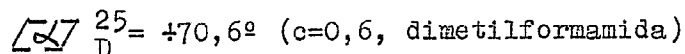
luble muy ligero, y el filtrado se evapora hasta
sequedad. Se recoge un residuo sólido blanco semi-
cristalizado que se pone en contacto con 1 litro de
etanol hirviendo. El compuesto pasa muy rápidamente,
5 durante el calentamiento a la temperatura de reflujo
del disolvente, del estado viscoso al estado fina-
mente cristalizado. Cuando, tras varias horas de
calentamiento a la temperatura de reflujo, ya no pa-
rece que haya aumento del producto sólido formado,
10 se escurre este último en caliente sobre vidrio fri-
tado mantenido a 80°C. Se lava la sal con unos 500
ml de etanol hirviendo, después con etanol frío; y,
finalmente, con éter; se seca después bajo presión
reducida a 60°C.

15 Se recogen así 33,58 g (rendimiento, 39,3%)
de D(+)-dibenzoiltartrato neutro de SLC-205 -d, que
funde a 183-4°C.



20 Se trata de nuevo este compuesto en 0,8 l
de etanol, se escurre en caliente y se seca.

Se obtienen 29,58 g de la sal anterior
(rendimiento, 34,6%) que funde a 183,5-184°C.



Análisis: Calc. % : C 57,79; H 5,18; N 6,97; F 3,15;

25 S 5,32



Encont. % : C 57,99; H 5,34; N 6,94; F 3,20; S 5,40
 58,10 5,38 6,94 3,15 5,35

Se ponen en suspensión en agua 24 g (0,0199 moles) de la sal anterior, y se añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después se somete a extracción con cloroformo, se lava el extracto con agua, se seca sobre sulfato de magnesio en presencia de carbón activo, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtiene un sólido blanco que se recristaliza en una mezcla de éter isopropílico-etanol. Se recogen así 14,52 g (rendimiento, 86,5%) del enantiómero dextrógiro del SLC-205, que funde a 144,2-145°.

$$[\alpha]_D^{25} = +91,97^\circ \text{ (c=0,6, dimetilformamida),}$$

En cromatografía sobre capa delgada de sílice, se obtiene una mancha única (Rf = 0,7, eluyente, metanol).

Análisis:

Calc. % : C 56,99; H 5,74; N 9,97
 Encont. %: 56,99 5,51 9,95
 57,00 5,47 9,96

El clorhidrato de este compuesto dextrógiro, clorhidrato que es levógiro ($[\alpha]_D^{25} = -12,9^\circ$, DMF, c=0,5), funde a 204,5-205°C.

El metanosulfonato de este compuesto dex-



trógiro, metanosulfonato que es levógiro ($[\alpha]_D^{25} = -17,6^\circ$, DMF, $c = 0,5$), funde a $156-158^\circ\text{C}$.

b) Obtención del enantiómero levógiro del SLC-205

5 En unos 500 ml de metanol se disuelve una mezcla de 60 g (0,142 moles) del SLC-205 racémico y 53,57 g (0,142 moles) del ácido L(-)-dibenzoiltartárico monohidratado (Fluka Purum). La disolución es transparente y se evapora el metanol hasta se-
10 quedad, lo que produce un residuo semicristalizado blanco. Esta sustancia se pone en contacto con 1 litro de etanol caliente, en el que se disuelve rápidamente de modo casi total.

15 Sin embargo se forma enseguida un precipitado sólido, insoluble y cada vez más abundante, que continúa formándose a pesar del calentamiento enérgico a la temperatura de reflujo del disolvente. Este calentamiento se continúa durante 5 horas, manteniendo una agitación eficaz, y después se filtra con succión el precipitado en caliente, sobre
20 vidrio fritado mantenido a 80°C . La sal se lava con unos 500 ml de etanol hirviendo, y después con etanol frío, y finalmente con éter. El polvo blanco obtenido se seca a 60°C bajo presión reducida.

25 Se recogen así 32,26 g (rendimiento, 39%)



del L(-)-dibenzoiltartrato neutro del enantiómero levógiro del SLC-205, que funde con descomposición a 181-181,5°C.

$$[\alpha]_D^{25} = -66,2^{\circ} \text{ (c=0,6, dimetilformamida).}$$

5

Este compuesto se coloca en 0,8 l de etanol, que se lleva a la temperatura de reflujo agitando durante 3 horas; después se escurre en caliente y se lava como anteriormente. Se obtiene la sal en forma de polvo blanco finamente cristalizado, que pesa 30,9 g (rendimiento, 36%) y que funde con descomposición a 183,5-184°C.

10

$$[\alpha]_D^{25} = -67,3^{\circ} \text{ (c = 0,6, dimetilformamida).}$$

Análisis:

15

Calc. %	: C	57,79;	O	5,18;	N	6,97;	F	3,15;	S	5,32
Encontr. %	:	57,99	5,40	6,87	3,21	5,40				
		58,25	5,31	7,03	3,18	5,35				

20

24 g (0,0199 moles) del L(-)-dibenzoiltartrato de SLC-205-1 se ponen después en suspensión en agua y se tratan con una disolución saturada de bicarbonato de sodio en exceso. La suspensión resultante se somete a extracción con cloroformo. Se lava el extracto con agua, se seca sobre sulfato de magnesio en presencia de carbón activo, se filtra con succión, y después se evapora hasta sequedad.

25

Se recoge así un sólido cristalino blanco,



el SIC-205-1, que se recristaliza en una mezcla de éter isopropílico y etanol. Se obtienen 13,73 g, o sea un rendimiento de 83%. La sal funde a 143,5-144,5°C.

5 $[\alpha]_D^{25} = -91,6^\circ$ (c = 0,65, dimetilformamida).

La cromatografía sobre capa delgada de sílice muestra una sóla mancha (Rf = 0,7, eluyente = metanol).

Análisis:

10 Calc. % : C 56,99; H 5,74; N 9,97

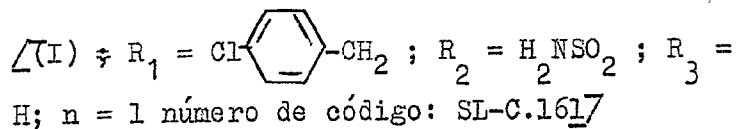
Encontr. % : 57,07 5,73 9,73

56,84 5,85 9,77

15 El clorhidrato de este compuesto levógiro, clorhidrato que es dextrógiro, funde a 204,5-205°C ($[\alpha]_D^{25} = +13,2^\circ$, DMF, c = 0,5).

El metanosulfonato de este compuesto levógiro, metanosulfonato que es dextrógiro ($[\alpha]_D^{25} = +18,15^\circ$, DMF, C = 0,5) funde a 156-158°C.

20 Ejemplo 2: N-(p-clorobencil-1-pirrolidinil-2)metilmetoxi-2-sulfamoil-5-benzamida



25



Siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, se prepara

a) p-clorobencil-1-pirrolidinona-2, con un rendimiento de 53%. Este compuesto destila a 148-150°C bajo una presión de 0,08 mm de mercurio.

Análisis: $C_{11}H_{12}ClNO$ (209,678)

Calc. % : C 63,01; H 5,77; O 7,63; N 6,38; Cl 16,97

Encont. % : 63,03 5,72 7,67 6,73 17,10

b) p-clorobencil-1-nitrometilen-2-pirrolidina, con un rendimiento de 45%. Este compuesto funde a 145°C tras recristalización en acetona.

Análisis $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$ (262,703)

Calc.: % C 56,81; H 5,56; N 11,04; Cl 13,97

Enc.: % 56,95 5,57 11,00 14,11

c) aminometil-2-p-clorobencil-1-pirrolidina.

La reducción del derivado de nitrometileno a amina se efectúa de modo un poco distinto al descrito en el ejemplo 1.

En un reactor provisto de agitador mecánico se introducen 500 ml de tetrahidrofurano anhidro, 23,4 g (0,615 moles) de hidruro doble de litio y aluminio, y después se añade lentamente una disolución de 27,3 g (0,108 moles) de p-cloroben-



11 FEB 1948

cil-1-nitrometilen-2-pirrolidina en 1000 ml de tetrahydrofurano. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 12 horas, y después se enfría la mezcla de reacción, se le añaden gota a gota 53 ml de agua, y después 53 ml de una disolución de sosa al 20%, y finalmente 53 ml de agua. Se filtra el precipitado y se somete a extracción con 500 ml de éter. La disolución en éter se reúne con el producto de filtración, se seca sobre sulfato de magnesio, se evaporan los disolventes, y se destila el residuo bajo presión reducida. Se recogen 19,5 g (rendimiento, 80,2%) de aminometil-2-p-clorobencil-1-pirrolidina que destila a 118-120°C bajo una presión de 0,06 mm de mercurio.

15 Análisis: $C_{12}H_{17}ClN_2$ (224,735)
 Calc. % : C 64,13; H 7,62; N 12,46; Cl 15,78
 Encont. % : 63,98 7,66 12,58 15,70
 64,08 7,80 12,45 15,82

20 d) N-(p-clorobencil-1-pirrolidinil-2)metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida

Operando según el método descrito en el ejemplo 1, se obtiene, con un rendimiento de 63,3%, N-(p-clorobencil-1-pirrolidinil-2)metilmetoxi-2-sulfamoil-5-benzamida, que funde a 211°C tras recristalización en metanol.

11
11 FEB 1972

Análisis: $C_{20}H_{24}ClN_3O_4S$ (437,949)

Calc. % : C 54,85; H 5,52; O 14,61; N 9,59; Cl 8,10; S 7,32
Enc. % : 54,81 5,58 14,67 9,52 8,41 7,49
54,77 9,44 8,54 7,45

5 Ejemplo 3: N-[(bencil-1-piperidil-2)-metil]metoxi-2-
-sulfamoil-5-benzamida

$\Delta(I)$; $R_1 = C_6H_5-CH_2-$; $R_2 = H_2NSO_2-$; $R_3 = H$;
n = 2 ; número de código: SL-C-1897

10 Empleado el modo operatorio del ejemplo 1,
pero sustituyendo la furanona-2 por piranona-2 y la
p-fluorobencilamina por bencilamina, se preparan su-
cesivamente:

15 a) bencil-1-piperidona-2, que destila a
130°C a una presión de 0,5 mm de mercurio (rendimien-
to, 70,3%).

b) bencil-1-nitrometilen-2-piperidina, que
funde a 108-109°, tras recristalización en metanol
(rendimiento, 53%).

Análisis: $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,285)

20 Calc. % : C 67,22; H 6,94; O 13,78; N 12,06
Enc. % : 67,12 6,81 13,80 11,89
67,13 7,04 11,94

25 c) Aminometil-2-bencil-1-piperidina, que
destila a 115-120° a una presión de 0,1 mm (rendimien-
to, 51,2%).



d) N-(bencil-1-piperidil-2)-metil/metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida, que, después de dos recristalizaciones en metanol, funde a 168,5-169°C (rendimiento, 32%).

5 Análisis: $C_{21}H_{27}N_3O_4S$ (417,531)
 Calc. % : C 60,41; H 6,52; O 15,33; N 10,05; S 7,68
 Enc. % : 60,58 6,58 15,03 10,04 7,87
 60,48 6,61 15,20

10 Ejemplo 4: N-(bencil-1-pirrolidinil-2)metil/N-metil-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida

(I) ; $R_1 = C_6H_5CH_2$; $R_2 = H_2NSO_2^-$; $R_3 = CH_3$;
 n = 1; número de código: SL C 243

15 a) N-(bencil-1-pirrolidinil-2)metil/formamida.

Se añaden lentamente, agitando y enfriando, 5,10 g (0,11 moles) de ácido fórmico de 98% a 18,45 g (0,097 moles) de aminometil-2-bencil-1-pirrolidina, obtenida como se ha descrito en el ejemplo 1 sustituyendo p-fluorobencilamina por bencilamina. Se calienta lentamente la mezcla hasta 160° y se mantiene a esta temperatura durante 20 minutos. Se enfría y se fracciona el producto bajo presión reducida. Después de dos destilaciones, se recogen 15,3 g (rendimiento 72,5%) de N-(bencil-1-pi-

20

25



rrolidinil-2-metilformamida. P. de eb. = 165°C/0,1 mm de mercurio.

b) Bencil-1-metilaminometil-2-pirrolidina

Se disuelven 8,03 g (0,21 moles) de hidruro
5 doble de litio y aluminio en 150 ml de éter anhidro,
y después se añade gota a gota una disolución en éter
de 15,3 g (0,07 moles) de N-(bencil-1-pirrolidinil-2)
metilformamida, regulando la velocidad de adición de
modo que se eleve la temperatura hasta 35°C, y que
10 se mantenga después una ebullición suave. Una vez ter-
minada la adición, se añaden de nuevo 2,8 g (0,074
moles) de hidruro de litio y aluminio, y se calienta
la mezcla de reacción durante 4 horas a la temperatu-
ra de reflujo. Se enfría por medio de un baño de agua
15 con hielo y se introducen poco a poco 36 ml de agua
para hidrolizar el complejo formado. Se separa por
filtración el hidróxido de aluminio que ha precipita-
do, y se lava abundantemente con éter; se reúnen las
disoluciones en éter, se secan sobre sulfato de magne-
sio, y después se elimina el éter. Se destila el re-
20 siduo a presión reducida y se recogen 11,5 g (rendi-
miento, 80,3%) de bencil-1-metilaminometil-2-pirroli-
dina, que destila a 94° a 97°, a una presión de 0,09
mm de mercurio.

25 Análisis: C₁₃H₂₀N₂ (204,317)



Calc. % : C 76,42; H 9,87; N 13,71

Enc. % : 76,53 9,96 13,76

c) N-[(bencil-1-pirrolidinil-2)metil] N-metilmetoxi-2-sulfamoil-5-benzamida

5 A una disolución de 8 g (0,0392 moles) de bencil-1-metilaminometil-2-pirrolidina en 150 ml de acetona se le añaden 7,08 g (0,0509 moles) de carbonato de potasio. Se enfria a 0°C, y, agitando, se introduce gota a gota en la suspensión una disolu-

10 ción de 9,78 g (0,0392 moles) de cloruro de metoxi-2-sulfamoil-5-benzoilo en 100 ml de acetona. Terminada la adición, se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 1 hora, y después se deja 12 horas en reposo.

15 Se filtran después las sales minerales precipitadas, se lavan abundantemente con acetona, se reúnen las disoluciones en acetona y se elimina el disolvente. Por trituración en éter de petróleo, el residuo aceitoso solidifica. Se filtra con succión y se seca. Para purificarlo, se disuelve en acetato de etilo, se lava la disolución orgánica con

20 agua, se seca, se evapora el disolvente, se somete el residuo a extracción con éter en un aparato Soxhlet, y se evapora el éter. Se recogen así 6,6 g

25 (rendimiento, 40,3%) de N-[(bencil-1-pirrolidinil-2)



metil-7-N-metil-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida aceito-
sa, que solidifica lentamente. P. de f. = 82°C.

Análisis: C₂₁H₂₇N₃O₄S (417,531)

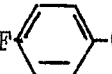
Calc. % : C 60,41; H 6,52; O 15,33; N 10,06; S 7,68

5 Calc. % (con 0,7% de H₂O determinada por el método de
Karl Fischer)

	59,98	6,55	15,86	9,99	7,62
Encont. % :	60,30	6,79	15,84	9,77	7,54
	60,20	6,80		9,78	7,44

10

Ejemplo 5: N-(p-fluorobencil-1-pirrolidinil-(2)-me-
til)-metoxi-2-cloro-5-benzamida, y su clorhidrato.

Δ (I) ; R₁ =  - ; R₂ = Cl ; número de

15

código : SL-D.1657

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml, equi-
pado con agitador mecánico, termómetro y embudo de
bromo, se introducen 5,62 g (0,027 moles) de amino-
metil-2-p-fluorobencil-1-pirrolidina y 4,14 g (0,03
20 moles) de carbonato de potasio pulverulento en sus-
pensión en 100 ml de acetona anhidra.

20

Se añade después gota a gota, agitando y
manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo
de 10°, una disolución de 5,13 g (0,025 moles) de
25 cloruro de cloro-5-metoxi-2-benzoílo en 50 ml de

acetona anhidra. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se evapora a presión reducida a una temperatura no superior a +30°C. Se toma de nuevo el residuo en agua y se extrae finalmente con éter. El extracto en éter se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora el disolvente. Se obtienen 9,5 g de aceite residual, que se transforma en clorhidrato poniéndolo en presencia de una disolución en etanol de ácido clorhídrico gaseoso.

Se recogen 4,2 g del clorhidrato de cloro-5-metoxi-2N-(p-fluorobencil-1-pirrolidinil-2-metil)benzamida, que después de recristalizaciones sucesivas en mezcla de acetato de etilo-acetona (8:2) y butanol, funde a 135-136°C.

Análisis:

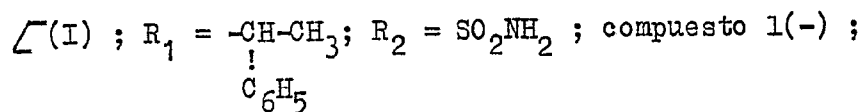
Calc. %: C 58,12; H 5,61; N 6,78; Cl 17,16; F 4,60

Enc. % : 58,26 6,03 6,82 17,06 4,70

58,27 5,94 6,81 17,18 4,75

El espectro de RMN ha confirmado la estructura del compuesto.

Ejemplo 6 - 1(-)-N-(alfa-metilbencil)-1-pirrolidinil-(2)-metil 7metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida y su clorhidrato



número de código: SL-D.222]

5 a) En un recipiente de 125 ml resistente a la presión se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 25 g (0,206 moles) de d-(+)- α -metilbencilamina, 16,87 g (0,196 moles) de oxo-2-tetrahidrofurano, y algunos cristales de hidroquinona. Se calienta a 250°C durante 12 horas, se recoge el residuo sólido y se destila. Se recogen así 29,5 g (rendimiento = 79,8%) de d-(+)- α -metilbencil)-1-oxo-2-pirrolidina. P. de eb. = 105°/0,05 mm de Hg, $[\alpha]_D^{25} = + 138^\circ$, 8(c=5, dimetilformamida).

10 b) En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se introducen 28,5 g (0,15 moles) del compuesto anterior, y 18,9 g (0,15 moles) de sulfato de metilo. Se mantiene la mezcla durante 2 horas a 60°, se enfría en un baño de agua con hielo, y se añade poco a poco una disolución de metilato de sodio (preparada a partir de 3,45 g (0,15 moles) de sodio y 50 ml de metanol). Se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfría en hielo, y después se añaden gota a gota 13,7 g (0,227 moles) de nitrometano. Se deja la mezcla en reposo durante 24 horas, se vierte después la mezcla de reacción en agua con hielo, se agita enérgicamente, se filtran con succión los cristales formados, se lavan varias veces con agua y después con éter, y se disuelven en cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio,

15
20
25

se evapora y se recristaliza el residuo en isopropanol.

Se recogen así 19,9 g (rendimiento = 57,2%) de d-(+)- α -metilbencil)-1-nitrometilen-2-pirrolidina, que funde a 123°C. $[\alpha]_D^{20} = + 297,60^\circ$ (c = 5, dimetilformamida).

5

c) Se somete a hidrogenación, a presión atmosférica y a temperatura ambiente, una suspensión de 18,8 g (0,0809 moles) del compuesto anterior en 200 ml de metanol, en presencia de níquel Raney. Al cabo de 3 horas de agitación, se separa el catalizador por filtración, se evapora el disolvente y se destila el aceite residual.

10

Se recogen así 10,15 g (rendimiento = 62,3%) de l-(-)-(alfa-metilbencil)-1-aminometil-2-pirrolidina, que hierve a 98° a una presión de 0,05 mm de mercurio $[\alpha]_D^{20} = -32,1^\circ$ (c = 5, dimetilformamida).

15

d) En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se introducen 9,1 g (0,044 moles) de la amina anterior, y 6,7 g de carbonato de potasio en suspensión en 100 ml de acetona anhidra. Se añade gota a gota, con agitación vigorosa y a una temperatura que no excede de +10°, una disolución de 11 g (0,044 moles) de cloruro de metoxi-2-sulfamoil-5-benzofilo en 100 ml de acetona. Se agita la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente, y se evapora después hasta sequedad la mezcla

20

25

de reacción bajo presión reducida a una temperatura no superior a 30°C. El residuo aceitoso se lava con agua y se extrae con cloroformo, se trata la fase orgánica con carbón activo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora el disolvente. El sólido residual se tritura en benceno, y después se recristaliza sucesivamente en benceno y acetato de etilo.

Se recogen así 6,9 g (rendimiento = 37,7%) de 1(-)-N-[α -(alfa-metilbencil)-1-pirrolidinil-(2)-metil]metoxi-2-sulfamido-5-benzamida que funde a 129-129,5°.

Análisis:

Calc. %:	C 60,41;	H 6,52;	N 10,06;	S 7,68
Enc. % :	60,62	6,84	10,08	7,48
	60,31	6,66	10,05	7,38

El espectro de RMN confirma la estructura del compuesto.

e) Se prepara el clorhidrato de la base anterior añadiendo ácido clorhídrico 0,1N a aquella.

$[\alpha]_D^{20} = 78,69^\circ$ (c = 0,6, dimetilformamida).

En la Tabla I siguiente se representan los compuestos de los ejemplos 1 a 6, así como otros compuestos que se han preparado por aplicación de los procedimientos utilizados en los ejemplos.

BENZAMIDAS CICLOALCOHILICAS

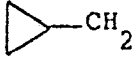
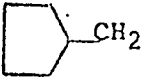
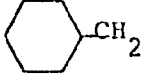
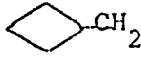
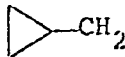
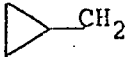
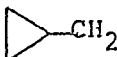
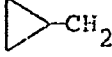
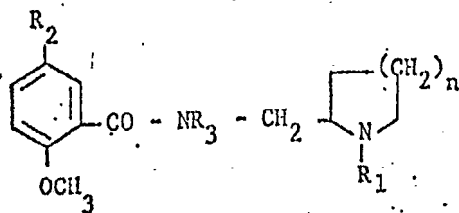
Compuesto	R ₁	R ₂	Características (°)
77 075 (S) (+)		SO ₂ NH ₂	P. de F. = 134-134,5 (meta- no-sulfonato)
77 145 (S) (+)		SO ₂ NH ₂	P. de F. = 123-124 (meta- no-sulfonato)
77 205 racémico		SO ₂ NH ₂	P. de F. = 162-163 (meta- no-sulfonato)
77 114 (S) (+)		SO ₂ NH ₂	P. de F. = 120-121 (meta- no-sulfonato)
77 173 racémico		SO ₂ CH ₃	P. de F. = 60-64 (base) P. de F. = 124,5-126 (meta- no-sulfonato)
77 206 racémico		SO ₂ C ₂ H ₅	P. de F. = 187,5-188,5 (dec) (HCl)
77 149 racémico		SO ₂ N(CH ₃) ₂	P. de F. = 159,5-160,5 (HCl)
77 164 racémico		Cl	P. de F. 181-182 (HCl)

Tabla I



Ejemplo	N° de código.	n	R ₁	R ₂	R ₃	Características P. de F. en °C b = base cl = clorhidrato
1	SL-C.205	1		SO ₂ NH ₂	H	202,5-203
1 a	SL-C.205 dextrogiro	1		SO ₂ NH ₂	H	144-145
1 b	SL-C.205 levógiro	1		SO ₂ NH ₂	H	143,5-144,5
2	SL-C.161	1		SO ₂ NH ₂	H	211
3	SL-C.189	2	C ₆ H ₅ CH ₂	SO ₂ NH ₂	H	b 168,5-169
4	SL-C.243	1	C ₆ H ₅ CH ₂	SO ₂ NH ₂	CH ₃	b 82
5	SL-D.165	1		Cl	H	cl. 135-136
7	SL-D.193	1		SO ₂ NH ₂	H	b 166

Tabla II (continuación)

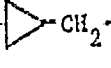
Ejemplo	Nº de código	n	R ₁	R ₂	R ₃	Características P. de F. en °C b = base cl = clorhidrato
8	SL-C.262	1	CNCH ₂ CH ₂ -	SO ₂ NH ₂	H	b 142
6	SL-D.222 1(-)	1	C ₆ H ₅ -CH- CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	b 129-129,5
9	SL-C.017	1	C ₆ H ₅ CH ₂ -	SO ₂ NH ₂	H	b 187 cl 270
10	SL-C.036	1	 -CH ₂ -	-SO ₂ NH ₂	H	b 157 cl 231-232
11	SL-C.144	1	C ₆ H ₅ CH ₂ -	SO ₂ N ₂ / CH ₃ \ CH ₃	H	b 198
12	SL-C.145	1	C ₆ H ₅ CH ₂ -	Cl	H	cl 148,5-150
13	SL-C.152	1	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	SO ₂ NH ₂	H	b 150 cl 233-234
14	SL-C.155	1	C ₆ H ₅ CH ₂ -	SO ₂ CH ₃	H	b 107

Tabla I (continuación)

5
10
15
20
25
30

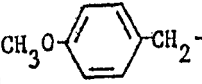
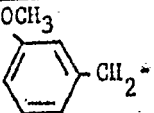
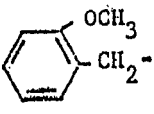
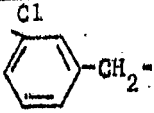
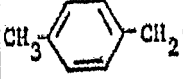
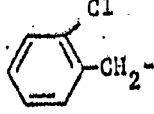
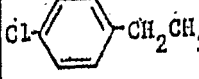
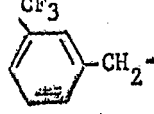
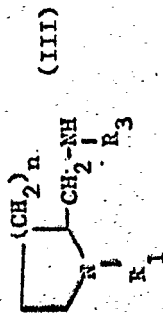
Ejemplo	N° de código	n	R ₁	R ₂	R ₃	Características P. de F. en °C b = base cl = clorhidrato
15	SL-C.162	1		SO ₂ NH ₂	H	b 172-173
16	SL-C.188	1		SO ₂ NH ₂	II	b 152-153
17'	SL-C.191	1		SO ₂ NH ₂	H	b 166,5-167
18	SL-C.193	1		SO ₂ NH ₂	H	b 167-168
19	SL-C.195	1		SO ₂ NH ₂	H	b 185-186
20	SL-C.196	1		SO ₂ NH ₂	H	b 209-210
21	SL-C.204	1		SO ₂ NH ₂	H	b 177
22	SL-C.213	1		SO ₂ NH ₂	H	b 177,5
23	SL-C.299	1	CH≡C-CH ₂ -	SO ₂ NH ₂	H	cl 214

Tabla I (continuación)

Ejemplo	Nº de código	n	R ₁	R ₂	R ₃	Características P. de F. en °C b = base cl = clorhidrato
5 24	SL-D.090	1		SO ₂ NH ₂	H	cl > 260
10 25	SL-D.163	1		SO ₂ CH ₃	H	b 100-100,5
26	SL-D.192	1		SO ₂ NH ₂	H	b 183
15 27	SL-D.194	1		SO ₂ NH ₂	H	b 172
20 28	SL-D.223 d(+)	1		SO ₂ NH ₂	H	b 127-128 cl 218-220(desol) [α] _D = + 78° (DMF) c = 0,6
29	SL-D.296	1		SO ₂ NH ₂ (CH ₃) ₂	H	cl 209-210

Los compuestos de partida (II) así como los compuestos intermedios que sirven para su preparación se describen en las tablas siguientes.

Table II



		Analysis							
R_1	R_3	n	Caractères physiques	C %		H %		N %	
				Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
$CH_2-\triangle$	H	1	P. de eb=58-60°/0,25mm	70,08	70,21	11,76	12,06	18,16	18,15
$CH_2-CH_2-C_6H_5$	H	1	P. de eb=79-80°/0,01mm	76,42	76,21 76,20	9,87	9,93 9,84	13,71	13,83 13,70
	H	1	P. de eb=110-114°/0,02mm	70,87	71,39 71,04	9,15	9,19 9,28	12,71	12,85 12,86
	H	1	P. de eb=119-121°/0,05mm	70,87	70,75	9,15	9,20	12,71	12,95
	H	1	P. de eb=106-108°/0,01mm	70,87	70,79	9,15	9,20	12,71	12,81

Tabla II (continuación)

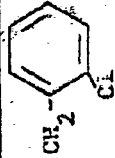
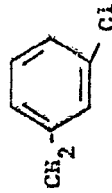
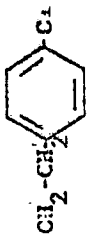

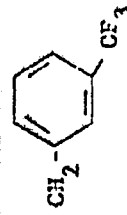
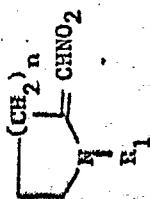
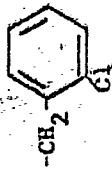
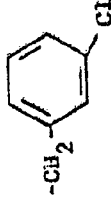
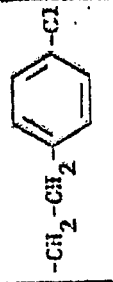
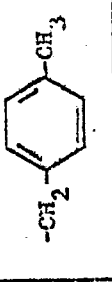
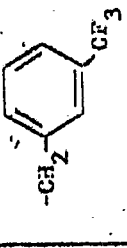
R ₁	R ₂	n	Caractères físicos	Análisis							
				C %		H %		N %			
				Calc.	Encont.	Calc.	Encont.	Calc.	Encont.		
	H	1	P. de eb= 110-111°/0,03mm								
	H	1	P. de eb= 95-96°/0,03mm (producto im. puro)								
	H	1	P. de eb= 133-134°/0,2mm	65,40	64,90	8,02	8,01	11,73	11,50		
	H	1	P. de eb= 106°/0,2mm	76,42	76,77 76,72	9,87	9,81 9,75	13,71	13,75		
	H	1	P. de eb= 99-100°/0,2mm	60,45	60,66 60,45	6,63	6,64 6,69	10,85	10,83 10,86		

Table III



R ₁	n	Caractères physiques	Analysis					
			C %		H %		N %	
			Calc.	Encont.	Calc.	Encont.	Calc.	Encont.
-CH ₂	1	P. de f. = 84°	59,32	59,26	7,74	7,86 7,77	15,37	15,23 15,24
CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	1	P. de f. = 114,5-115°	67,22	67,25 67,46	6,94	7,12 7,06	12,06	11,94 12,00
	1	P. de f. = 136°	62,89	62,73 62,77	6,50	6,66 6,61	11,28	11,20 11,21
-CH ₂	1	P. de f. = 90-91°	62,89	62,88 62,86	6,50	6,59 6,41	11,28	11,39
-CH ₂	1	P. de f. = 166-167°	62,89	62,97	6,50	6,52	11,28	11,26

Tabla : III (continuación)

R ₁	n	Caractères. físicos	Análisis					
			C %		H %		N %	
			Calc.	Encont.	Calc.	Encont.	Calc.	Encont.
	1	P. de f = 166°	57,04	57,28	5,19	5,36	11,09	11,35
	1	P. de f = 133°	57,04	57,12 57,28	5,19	5,07 5,17	11,09	11,22
	1	P. de f = 112°						
	1	P. de f = 102°						
	1	P. de f = 133,5°	54,55	54,57 54,34	4,58	4,61 4,62	9,79	9,74

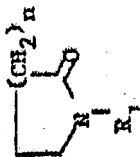

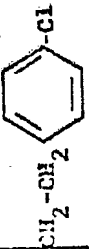

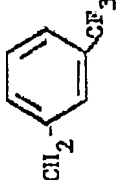


Tableau IV

R ₁	n	Caractères physiques	Analyses					
			C %		H %		N %	
			Calc.	Encont.	Calc.	Encont.	Calc.	Encont.
-CH ₂ -	1	P. de eb= 50-91°/0,15mm	69,02	68,78 63,50	9,41	9,58 9,64	10,06	9,98 10,10
-CH ₂ -	1	P. de eb= 148-152°/0,02mm	70,22	70,45 70,23	7,37	7,36 7,17	6,82	6,81 6,78
-CH ₂ -	1	P. de eb= 164-166°/0,1mm	70,22	70,35	7,37	7,35	6,82	6,80
-CH ₂ -	1	P. de eb= 135-138°/0,01mm	70,22	70,41	7,37	7,29	6,82	6,79
-CH ₂ -	1	P. de eb= 121-123°/0,03mm						

Tabla IV (continuación)

R ₁	n	Caracteres físicos	Análisis										
			C %		H %		N %						
			Calc.	Encont.	Calc.	Encont.	Calc.	Encont.					
	I	P. de eb=140-141°/0,03mm											
	I	P. de f = 74,5°											
	I	P. de eb=135-136°/0,15mm	76,16	76,16	7,99	7,96	7,40	7,28					
	I	P. de eb=122-124°/0,2mm	59,22	59,35 59,35	4,97	4,98 5,06	5,76	5,65 5,68					

Después de determinar su toxicidad aguda, los compuestos de la invención se sometieron a una serie de ensayos neurofarmacológicos que han revelado sus interesantes propiedades psicótropas.

5

Los compuestos se administraron en forma de sus clorhidratos o de sus metanosulfonatos.

La sustancia de referencia elegida fue el clorhidrato de N-[(etil-1-pirrolidinil-2)metil]metoxi-2-sulfamoil-p-benzamida, o clorhidrato de sulpirida.

10

La toxicidad aguda se evaluó con ratones de los dos sexos, Swiss CD1, de un peso medio de 20 g. La dosis letal 50% (DL 50) de cada producto se determinó por método gráfico.

15

20

25

TABLA V

Compuesto (cl = clorhidrato, ms = metanosulfonato)	Toxicidad aguda en el ratón	
	Vía	DL 50 (mg/kg) en 48 h
SL-C. 262 (cl)	i.p.	> 2000
SL-C.299 (cl)	i.p.	170
SL-D.090 (cl)	i.p.	> 1500
SL-D.163 (cl)	i.p.	400
SL-D.165 (cl)	i.p.	275
SL-D.192 (cl)	i.p.	> 2000
SL-D.193 (cl)	i.p.	> 2000
SL-D.194 (cl)	i.p.	> 2000
SL-D.222 (cl)	i.p.	625
SL-D.223 (cl)	i.p.	650
SL-C.205 (racémico) (cl)	i.p.	750
SL-C.205 (racémico) (cl)	oral	> 3000 (7 días)
SL-C.205 (racémico) (ms)	i.v.	190
SL-C.205 l (ms)	i.v.	160
SL-C.205 d (ms)	i.v.	160
Sulpiride (cl)	i.p.	170
Sulpiride (cl)	oral	2250 (7 días)

La actividad neurofarmacológica se estudió
por medio de las tres pruebas siguientes:

5 1) Antagonismo frente a estereotipos inducidos por apomorfina en la rata macho Sprague-Dawley (Charles River) de un peso medio de 130 g, según el método de Janssen y Col. (Arzneim. Forsch. 1960, 10, 1003).

2) Efecto cataleptígeno en la rata de la misma especie e igual peso, según el método de Todeschi y col. (Arch. Intern. Pharmacodyn. 1959, 122, 129).

10 En estas dos pruebas, los resultados se expresan por las dosis activas 50% (DA 50).

15 3) Protección contra una tensión debida a un medio ambiente y a alimentos nuevos, con ratón macho (raza CD1, peso 20 g aproximadamente) según el método de Stephens (Brit. J. Pharmacol. 1973; 49, 146 P). Se determinaron las dosis (DA 40) que provocan un 40% de aumento en la ingestión de alimento. Los resultados se resumen en la tabla V.

20

25

TABLA VI

Compuestos (cl) = clorhidrato (ms) = metanosulfonato	Antagonismo frente a estereotipos inducidos por apomorfina en la rata.	
	DA 50 mg/kg	via
SL-C.299 (cl)	80	i.p.
SL-D.163 (cl)	3	i.p.
SL-D.165 (cl)	1,5	i.p.
SL-D.193 (cl)	150	i.p.
SL-C.205 racémico (cl)	30	i.p.
SL-C.205 racémico (cl)	85	oral
SL-C.205 racémico (ms)	75	oral
SL-C.205 l (ms)	más de 150*	oral
SL-C.205 d (ms)	50	oral
Sulpirida (cl)	60	i.p.
Sulpirida (cl)	más de 600	oral

* = no se observa ninguna actividad hasta esta dosis.

Los resultados obtenidos para los clorhidratos se dan en peso de base.

TABLA VII

Compuestos (cl) = clorhidrato	Efecto cataleptígeno en la rata DA 50, mg/kg i.p.
SL-C.299 (cl)	más de 150
SL-C.193 (cl)	más de 300
SL-C.205 (cl)	más de 480
Sulpirida (cl)	más de 100 *

* La sulpirida no pudo administrarse a una dosis superior por su toxicidad.

TABLA VIII

Compuestos (cl) = clorhidrato (ms) = metanosulfonato	Protección contra una tensión en el ratón. DA 40 vía oral (mg/kg)
SL-D.165 (cl)	30
SL-D.192 (cl)	30
SL-D.193 (cl)	30
SL-C.205 racémico (ms)	60
SL-C.205 l (ms)	más de 30 x
SL-C.205 d (ms)	30

x no se observa ninguna actividad hasta esta dosis.

El examen de los resultados muestra que los compuestos de la invención son psicotropos.

El compuesto SL-C.205 en particular es mucho menos tóxico, pero netamente más activo que la sulpirida. En particular, aunque no sea cataleptígeno hasta dosis elevadas, es un antagonista potente, incluso por vía oral, de los estereotipos inducidos en la rata por la apomorfina, mientras que la sulpirida es inactiva por esta vía. El margen terapéutico del SL-C.205 es considerable.

Puede observarse además que los isómeros levógiro y dextrógiro se diferencian en cuanto a su actividad: en efecto, el isómero levógiro se muestra

prácticamente inactivo en las pruebas neurofarmacológicas, y el isómero dextrógiro posee una actividad 1,5 veces ó 2 veces más fuerte que el racémico, según el método de evaluación elegido.

5 Este isómero puede emplearse, pues:

10 a) a dosis bajas o medias, de manera ventajosa, por su índice terapéutico mejorado con relación al del racemato como medicamento psicotropo en el tratamiento 1) de los estados de ansiedad de diversas afecciones psicosomáticas, tales como las úlceras gastroduodenales, las migrañas, los vértigos, 2) de las afecciones depresivas y psicopatológicas, particularmente en el transcurso de la senectud, y

15 b) a dosis más fuertes, en desórdenes psicóticos, tales como los problemas graves del comportamiento, los delirios y las neurosis obsesivas.

20 Los compuestos de fórmula general (I) son utilizables como medicamentos psicotropos en el tratamiento de diversas afecciones psicosomáticas, tales como las úlceras gastroduodenales, las migrañas, los vértigos, en problemas depresivos y psicopatológicos, particularmente de la senectud, y, a dosis más fuertes, en desórdenes psicóticos, como los problemas graves de conducta, los delirios y las neurosis obsesivas.

25

La invención comprende, por consiguiente, todas las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos (I) y sus sales como principios activos, en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración por vía oral, endorrec-
5 tal o parenteral. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las que los compuestos (I) son farmacéuticamente y terapéuticamente compatibles.

10 Para su administración por vía oral se emplean todas las formas farmacéuticas apropiadas para esta vía, es decir los comprimidos, grageas, píldoras, cápsulas, sellos, disoluciones y suspensiones bebibles, pudiendo variar el contenido unitario de compuesto (I) entre 5 mg y 200 mg y la
15 dosis diaria entre 10 mg y 400 mg.

Para la administración por vía endorrec-
20 tal, se emplean supositorios que contienen de 10 a 200 mg de compuesto (I) y se administran al paciente a razón de 1 a 3 por cada 24 horas.

25 Para la administración por vía parente-
ral se emplean disoluciones inyectables y tamponadas, preparadas de antemano o en el momento de su administración. La dosis unitaria puede variar entre 5 y 100 mg, y la dosis diaria está comprendida

entre 5 y 300 mg.

5 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Francia, el 18 de Diciembre de 1.974, bajo el Número 74/41718, 14 de Octubre de 1.975, Número 75/31334, y 13 de Noviembre de 1.975, Número 75/34570, se acogen a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

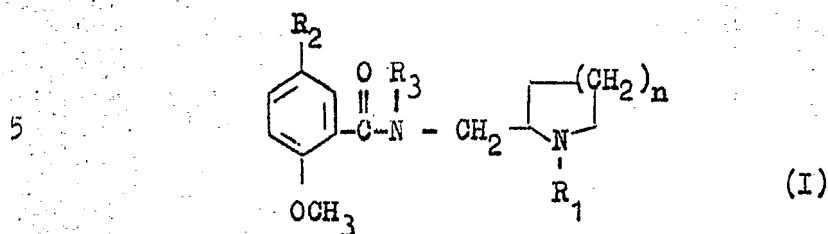
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de metoxi-2-benzamidas, que responden a

25

la fórmula (I)




10 en la que n representa un numero entero igual a 1 ó 2, R_1 representa, o bien un resto cicloalcohol-al-

coholo $(CH_2)_m$ -CH-A, o un resto de fenilalco-

15 hilo R_4 -A- en los que m representa un número

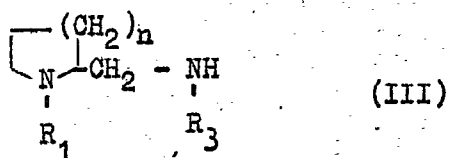
entero al menos igual a 2 y como máximo igual a 5, A es una cadena de alcoholeno lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido del grupo constituido por los halógenos, en particular el flúor y el cloro, el radical trifluorometilo, y los radicales alcoholo o alcoxi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, o bien un radi-

20 cal $CNCH_2-CH_2-$, o un radical $CH=C-CH_2-$, o un radical

25 C_6H_5 \diagdown CH-, o bien un radical F-  -CH=CH-CH₂, -

5 R_2 representa, o bien un átomo de cloro, o un grupo SO_2R_5 , siendo H_5 un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o bien un grupo $SO_2NR_6R_7$, siendo R_6 y R_7 , que son idénticos o diferentes, e independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R_3 representa, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en forma de racematos o isómeros ópticos, así como de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, procedimiento caracterizado por hacer reaccionar una amina de fórmula general (III)

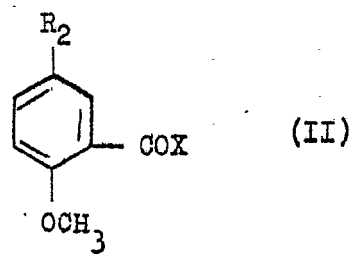
15



20

con un halogenuro de ácido metoxi-2-benzoico sustituido de fórmula general (II)

25



Handwritten signature

fórmulas en las que n , R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y X es un halógeno, particularmente cloro o bromo, y, cuando R_3 es el compuesto de partida es H, se puede alcoholar el compuesto I obtenido si se desea.

5

2ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de metoxi-2-benzamidas.

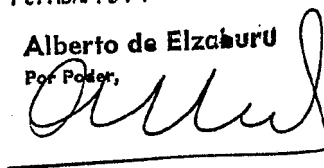
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10

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

Madrid, 15. ABR. 1977

P.A. **Alberto de Elzaburu**
Por Poder,



MCC
24037