

20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

ES  
(19)  
(21)  
(22)

NUMERO	465366	(10) A2
FECHA DE PRESENTACION	23.12.77	



ESPAÑA

CERTIFICADO DE ADICION

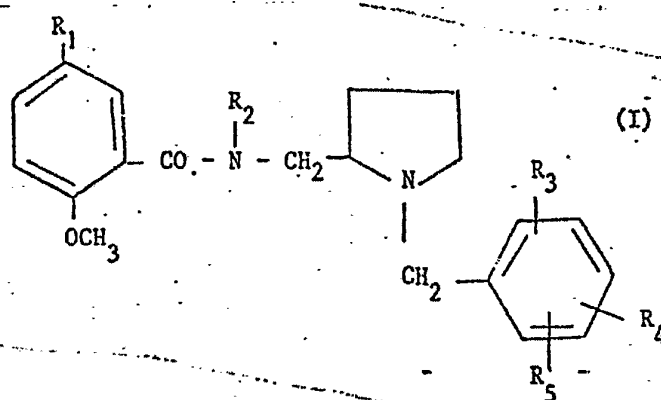
<b>(30) PRIORIDADES:</b>		
<b>(31) NUMERO</b>	<b>(32) FECHA</b>	<b>(33) PAIS</b>
76/39033 76/39034	24.12.76 24.12.76	Francia "
<b>(47) FECHA DE PUBLICIDAD</b>	<b>(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL</b>	<b>(61) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA</b>
	C07D // A61K	443.563
<b>(54) TITULO DE LA INVENCIÓN</b>		
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 443.563", presentada el 17 de Diciembre de 1.975, por: "Un procedimiento de preparación de derivados de metoxi-2-benzamidas"		
<b>(71) SOLICITANTE (ES)</b>		
SYNTHELABO		(SET 10)
<b>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</b>		
1, avenue de Villars, 75341 París Cedex 07, Francia		
<b>(72) INVENTOR (ES)</b>		
Jean-Pierre, Eric Kaplan; Henry Najer y Bernard, Michel Raizon		
<b>(73) TITULAR (ES)</b>		
<b>(74) REPRESENTANTE</b>		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 67.491)

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

5

Estos compuestos responden a la fórmula (I):

10



15

en la que:

$R_1$  representa un átomo de cloro,

20

o un radical  $SO_2R_6$ , en el que  $R_6$  es un alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

o un radical  $SO_2NR_7R_8$ , en el que  $R_7$  y  $R_8$ , que son idénticos o diferentes, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono,

25

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono,

$R_3$  y  $R_4$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, y,

30

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono.

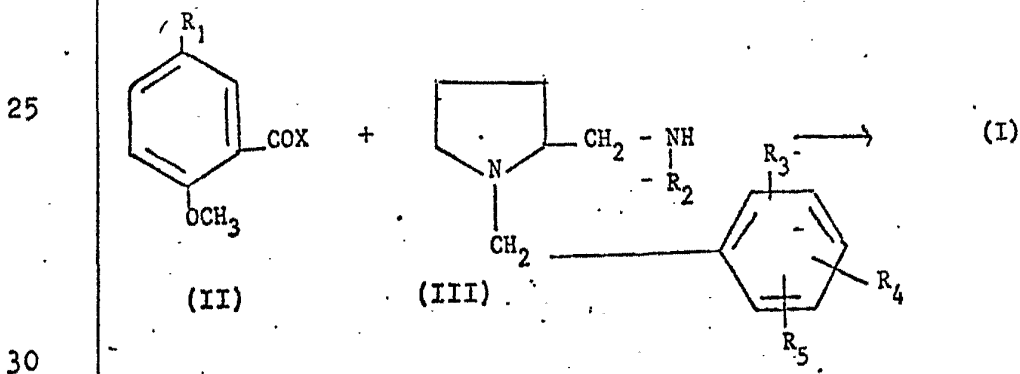
5 El radical bencilo de los compuestos de la invención puede llevar dos o tres sustituyentes.

Las posiciones preferidas para dos sustituyentes son las posiciones 3 y 4.

10 Los compuestos de la invención poseen un átomo de carbono asimétrico, y por tanto pueden existir en forma de racematos o de enantiómeros, que forman parte de la invención.

15 Los compuestos de la invención son medicamentos utilizables en terapéutica humana y veterinaria, sobre todo en el campo de las afecciones nerviosas y sicosomáticas.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por aplicación de métodos conocidos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un haluro de ácido metoxi-2-ben-  
20 zoico sustituido, de fórmula general (II), con una amina de fórmula general (III), en forma de racemato o de enantiómero.

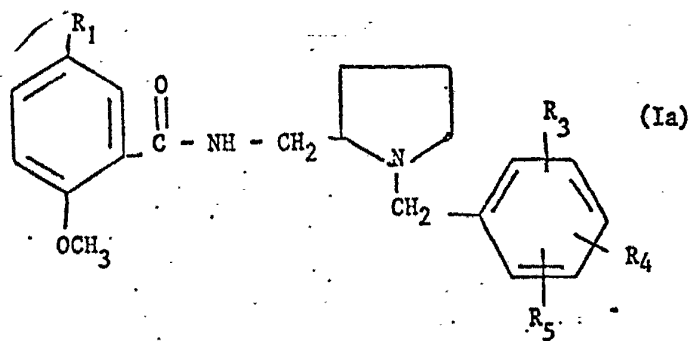


01127

En las anteriores fórmulas (II) y (III),  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  poseen los mismos significados que en la fórmula (I), y X representa un halógeno, especialmente cloro o bromo.

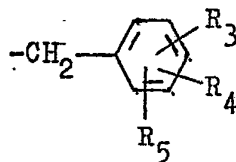
Esta reacción se efectúa de preferencia a temperatura poco elevada (-5 a +30°C), en el seno de un disolvente tal como una cetona, y en presencia de un carbonato alcalino.

Una variante posible, cuando  $R_2$  representa un radical alcohilo, consiste en preparar primero la amida:



y fijar luego el radical  $R_2$  en el nitrógeno, por alcoholación.

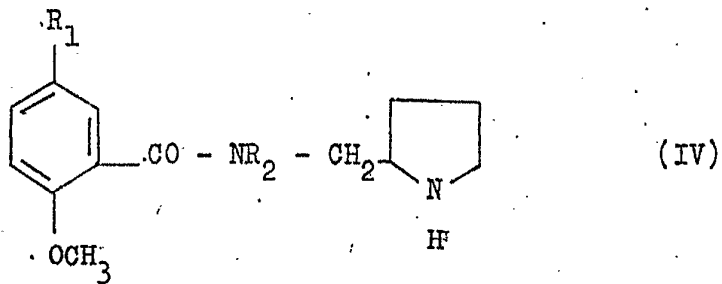
Otra variante consiste en fijar el radical



en el nitrógeno del núcleo heterocíclico, por reacción entre el compuesto de fórmula (IV), en forma de racemato o

de enantiómero:

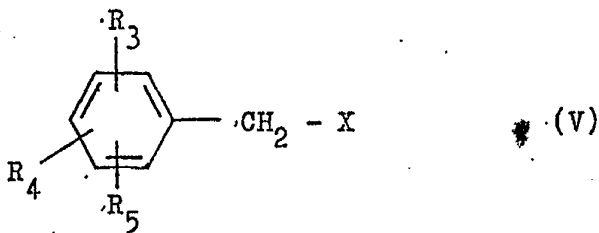
5



10

y el compuesto de fórmula (V):

15



(X = átomo de cloro o de bromo).

20

Los compuestos de partida (III) se preparan de la misma manera que en la patente española principal Nº 443.563, a partir de butirolactona.

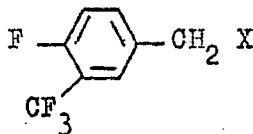
25

Los compuestos de partida (IV) se preparan por desbencilación del compuesto N-bencilado obtenido, a su vez, por condensación entre cloruro de metoxi-2-sulfamoil-5-benzoílo y N-bencilaminometil-2-pirrolidina.

30

Los compuestos de partida (V) se obtienen a partir de bencenos sustituidos de manera correspondiente, por una serie de reacciones.

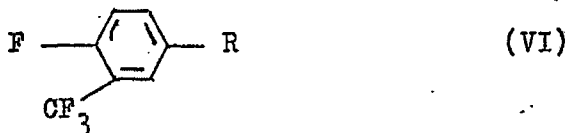
Entre los compuestos (V), los compuestos de fórmula:



5

y sus intermedios, que sirven para prepararlos, son nuevos. Los compuestos de fórmula siguiente:

10



en la que

15

R es un radical ciano, formilo, hidroximetilo, aminometilo, clorometilo, carboxilo, fluorocarbonilo, clorocarbonilo, alcóxicarbonilo o carbamoilo, son nuevos, y forman parte de la invención.

20

El esquema de reacción representado a continuación ilustra la preparación de estos compuestos (VI).

25

30



Los compuestos de la invención poseen un carbono asimétrico.

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

Se puede igualmente realizar la síntesis estereoespecífica de los compuestos (I) de la manera descrita por la solicitante en la patente española principal número 461.342. Este procedimiento consiste en sintetizar de manera estereoespecífica uno de los isómeros ópticos de una pirrolidina (III), y en condensarlo con un haluro de metoxi-2-benzoílo.

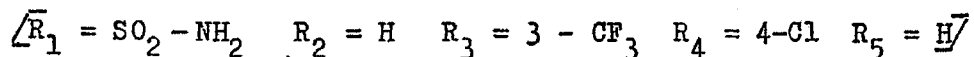
El ejemplo 3, más adelante, ilustra este método.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Los puntos de fusión se determinan en un aparato de Tottoli.

Los análisis y los espectros IR y de RMN confirman la estructura de los compuestos.

EJEMPLO 1: N-{[(cloro-4-trifluorometil-3-bencil)-1-pirrolidinil-2]-metil}-metoxi-2-sulfamoil-5-bezamida y su metanosulfonato



A una solución agitada a reflujo, de 12,5 g (0,04 moles) de N-(pirrolidinil-2)-metoxi-2-sulfamoil-5-

-benzamida en 600 ml de acetona, se añaden 7,5 g de  $K_2CO_3$ , 1 cristal de KI, y luego lentamente, en 1 hora, 9,2 g (0,04 moles) de cloruro de trifluorometil-3-cloro-4-bencilo en 150 ml de acetona.

5 Luego se continúa el calentamiento a reflujo, agitando durante 3 horas. Se filtra en caliente y se lava el precipitado varias veces con acetona. Tras evaporación a sequedad de la acetona, se arrastra sobre vidrio poroso con éter de petróleo, se lava dos veces con 150 ml de éter, y se filtra con succión al máximo.

10 Se recristaliza el producto con acetona, con tratamiento con carbón vegetal. Se vuelve a disolver en acetona, se añaden 5 ml de amoníaco concentrado y un gran exceso de agua. El producto precipita. Se filtra con succión, se lava con agua, se filtra con succión al máximo, y se seca en estufa hasta peso constante.

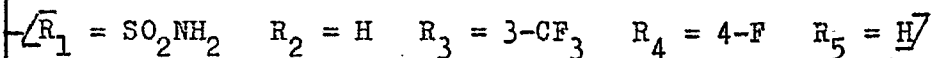
15 Se termina recristalizando una vez con metanol, y una vez con acetona. Se lava con éter y se seca en desecador con calentamiento. El producto esperado funde a 20 197-8°C.

#### Metanosulfonato

Se añade a la base, en solución en acetona, una cantidad estequiométrica de ácido metanosulfónico. La sal precipita. Se filtra, se lava con éter y se recristaliza con metanol. Se seca en desecador con calentamiento.

$$F = 214-5^{\circ}C$$

25 EJEMPLO 2: N-{\underline{\underline{[(fluoro-4-trifluorometil-3-bencil)-1-pirrolidinil-27-metil]metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida}}}  
30 y su metanosulfonato



1. Compuestos intermedios

1.1. Acido trifluorometil-3-fluoro-4-benzoico (7), su fluoruro (6) y su cloruro (8)

a) Metil-3-fluoro-4-acetofenona (II)

En un erlenmeyer de 250 ml se introducen 36 g (0,33 moles) de orto-fluorotolueno y 18,4 g (0,14 moles) de cloruro de aluminio. Se calienta a 35°C y se introduce gota a gota una solución de 8,8 g (0,11 moles) de cloruro de acetilo en 8 ml de orto-fluorotolueno. Terminada la adición, se calienta dos horas a 35°C. Se enfría, se hidroliza con una mezcla hielo + ácido clorhídrico, se extrae con éter, se seca la fase etérea sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra el  $\text{MgSO}_4$  y se rectifica la fase etérea.

Se recupera el exceso de orto-fluorotolueno,  $\text{Eb}_{20} = 35^\circ\text{C}$ , y se obtiene fluoro-4-metil-3-acetofenona.

$\text{Eb}_{0,01} = 68\text{-}70^\circ\text{C}$

Este compuesto ya ha sido descrito por BUU-HOI y JACQUIGNON, J.Chem.Soc. (1952), págs. 4173-5.

b) Acido metil-3-fluoro-4-benzoico (3) y su cloruro (4)

En un reactor de 10 l, enfriado con un baño de hielo + sal, se introducen 3 l de agua, 672 g de sosa y 1,51 kg de hielo machacado. Luego se introducen 352 ml de bromo, agitando enérgicamente y estando comprendida la temperatura entre 0 y 10°C. Se deja subir la temperatura a 22°C y se añaden en 15 min 160 g de metil-3-fluoro-4-acetofenona (II). Luego se agita todavía durante 4 h, hacia 24-25°C. Se descompone el exceso de hipobromito con 60 ml de bisulfito sódico, y se filtra para obtener una solución límpida.

Se extrae con éter y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado. El ácido precipita. Se filtra, se lava con agua, se filtra con succión y se seca en desecador, calentando a 40°C, bajo vacío.

5

$$F = 165-167^{\circ}\text{C}$$

Este compuesto ya ha sido descrito por BUU-HOI y JACQUIGNON, J.Chem.Soc: (1952), págs. 4173-5.

10

A 740 ml de cloruro de tionilo se añaden, agitando, 346 g de ácido (3) y 3 gotas de piridiná. Luego se calienta a reflujo, agitando, durante 4 h. Se evapora el exceso de cloruro de tionilo, y se destila bajo presión reducida. Se obtiene el cloruro.

$$\text{Eb}_{17} = 129-133^{\circ}\text{C}$$

c) Cloruro de triclorometil-3-fluoro-4-benzoílo (5)

15

A 50 g del cloruro de ácido (4) se añaden 2,7 g de  $\text{PCl}_5$  y se calienta a 190°C agitando. Luego se hace pasar por la solución una corriente de cloro. Se sigue la evolución de la reacción por RMN. Cuando se ha acabado la reacción (aproximadamente 40 h) se destila bajo presión reducida. La duración de la reacción se puede acortar si se irradia con una lámpara UV.

20

$$\text{Eb}_{0,1} = 84^{\circ}\text{C}$$

d) Fluoruro de trifluorometil-3-fluoro-4-benzoílo (6)

25

A 12,5 g del cloruro de ácido (5) se añaden 13 g de  $\text{SbF}_3$  y se calienta, agitando, hasta 70°C. A esta temperatura se añaden 4-5 gotas de  $\text{SbCl}_5$ , y se lleva el baño bastante rápidamente hasta 220-230°C, dejando destilar el fluoruro de ácido.

30

$$\text{Eb}_{18} = 57-60^{\circ}\text{C}$$

e) Acido trifluorometil-3-fluoro-4-benzoico (7)

Se añaden 10 g del fluoruro (6) a 150 ml de agua. Se forma un precipitado que se filtra sobre vidrio poroso y se lava con agua. Este precipitado se agita 1 h en sosa al 20%. Acidificando con HCl concentrado se obtiene el ácido (7).

El filtrado, que contiene un aceite, se agita durante 1 h con sosa en exceso. Acidificando, se obtiene de nuevo el ácido trifluorometil-3-fluoro-4-benzoico (7).

$$F = 115-116^{\circ}\text{C}$$

El ácido trifluorometil-3-fluoro-4-benzoico se puede obtener igualmente a partir del nitrilo (13), que se describirá más adelante.

f) Cloruro de trifluorometil-3-fluoro-4-benzoílo (8).

Se calientan a reflujo durante 2 h, agitando, 1,4 g (0,67 moles) de ácido (7) con 2 ml de cloruro de tionilo y 1 gota de piridina. Se evapora el exceso de cloruro de tionilo, y se disuelve el residuo en éter. Se filtra, se evapora el éter y se destila bajo presión reducida, en horno de bolas.

$$\text{Eb}_6 = 80-90^{\circ}\text{C}$$

1.2 Trifluorometil-3-fluoro-4-benzamida (12)

Se añade cloruro de ácido (8) bruto a una solución agitada de amoniaco concentrado. Se agita durante 1 h 1/2 y se dejan los productos en contacto durante la noche. Se añaden 100 ml de agua y se lleva a vacío para retirar el exceso de amoniaco. Luego se filtra sobre vidrio poroso. La amida se vuelve a disolver en el éter. Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora a sequedad. Se recristaliza dos veces con éter de petróleo que contiene 15% de éter. Se seca en estufa a  $60^{\circ}\text{C}$ .

F = 87-88°C

También se puede obtener la amida (12) a partir del fluoruro de trifluorometil-3-fluoro-4-benzoílo, según el mismo modo de operación.

5 También se puede obtener la amida a partir del nitrilo (13), que se describirá más adelante.

### 1.3 Trifluorometil-3-fluoro-4-bencilamina (15)

10 A 1,7 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 50 ml de éter anhidro, y agitando, se añaden lentamente 2,5 g de amida (12) en solución en 25 ml de éter anhidro, de manera que se tenga un ligero reflujo. Luego se calienta 4 h a reflujo, agitando, y se abandona durante la noche. Enfriando con ayuda de un baño de agua helada, se hidroliza por introducción de un exceso de una solución con 10% de tartrato doble de Na y K. Se filtra sobre vidrio poroso, se aclara el precipitado con éter y se seca la fase etérea sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se filtra, se evapora el éter y se destila a presión reducida.

$\text{Eb}_3 = 101^\circ\text{C}$

20 Se prepara el clorhidrato F = 185-187°C

Se puede obtener igualmente este compuesto a partir del nitrilo (13), por hidrogenación sobre níquel Raney.

### 1.4 Trifluorometil-3-fluoro-4-benzonitrilo (13)

25 En un erlenmeyer esmerilado de 50 ml, con alargamiento para destilar y receptor, se introducen 2 g de trifluorometil-3-fluoro-4-benzamida y 2 g de pentóxido de fósforo. Se agita y se calienta a 160°C, y se mantiene esta temperatura 10 minutos. Se hace destilar el producto con un ligero vacío. Se obtienen 1,7 g de producto, que

30

cristaliza enseguida.

$$F = 67-68^{\circ}\text{C}$$

1.5 Aldehído trifluorometil-3-fluoro-4-benzoico (14)

5 A 6,2 g de cloruro de ácido (8) en 70 ml de xileno anhidro se añaden, agitando, 1,2 g de Pd/BaSO<sub>4</sub> al 5% y 0,7 ml de quinoleína azufrada. Se calienta a reflujo y se hace pasar por la mezcla una corriente rápida de hidrógeno. Se controla el desprendimiento de HCl tomando muestras y neutralizando con sosa N (27 ml). Duración: aproximadamente 4 h. Se enfría, se añade carbón vegetal y se filtra sobre vidrio poroso. Luego se agita el filtrado con 70 ml de bisulfito sódico, y se deja reposar durante la noche. Se filtra la combinación bisulfítica sobre vidrio poroso, y se lava abundantemente con éter. Se seca en desecador. Se vierte, agitando, en 30 g de hielo + 15 + 7 ml de ácido sulfúrico concentrado, se agita 15 min, se extrae con éter, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a sequedad. Se destila bajo presión reducida.

$$E_{b,5} = 55-60^{\circ}\text{C}$$

20 1.6 Hidroximetil-1-trifluorometil-3-fluoro-4-benceno (10)  
ler. método:

25 A 17,7 g de aldehído (14) en 100 ml de alcohol se añaden, agitando y enfriando en baño de agua helada, 5 g de NaBH<sub>4</sub> en aproximadamente 10 min. Luego se deja agitar 1 h a temperatura ambiente, y se evapora a sequedad bajo presión reducida (baño a 50°C). El residuo se hidroliza con agua helada, y se acidifica con HCl al 10%. Se extrae con éter, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el éter. Se obtiene un aceite puro por CCD.

30

2º método:

A 0,55 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 25 ml de éter anhidro se añaden, agitando, de manera que se tenga un ligero reflujo 1,7 g de éster (9) en 10 ml de éter. Luego se calienta a reflujo, agitando, durante 3 h. Tras enfriamiento, se hidroliza con un exceso de sosa diluída, se filtra el precipitado sobre vidrio poroso y se lava con éter. Se seca la fase etérea sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se evapora el éter y se destila el alcohol (10) bajo presión reducida.

5  
10  $\text{Eb}_{0,1} = 80-85^\circ\text{C}$

## 1.7 Clorometil-1-trifluorometil-3-fluoro-4-benceno (11)

A una solución agitada a reflujo, de 17,7 g de alcohol (10) en 120 ml de benceno se añaden 25 ml de cloruro de tionilo. Luego se calienta a reflujo agitando, hasta reacción total (se sigue por CCD, sílice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Duración: 70 h (de vez en cuando se vuelve a añadir 1 gota de piridina o 1 gota de DMF, alternativamente).

15  
20 Se evapora el benceno y se destila bajo presión reducida.

$\text{Eb}_2 = 71^\circ\text{C}$

## 1.8. Trifluorometil-3-fluoro-4-benzoato de etilo (9)

Se añaden 2 g de cloruro de ácido (8) a una solución agitada, a reflujo, de 50 ml de alcohol absoluto. Se calienta a reflujo durante 30 min y se evapora a sequedad, a presión atmosférica. Se destila bajo presión reducida, en horno de bolas.

25  $\text{Eb}_{0,2} = 85-90^\circ\text{C}$

2. Compuesto (I)

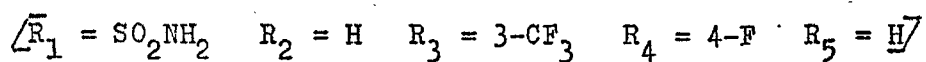
Se hace reaccionar N-(pirrolidinil-2)-metilmetoxi-2-sulfamoi-5-benzamida y cloruro de trifluorometil-3-fluoro-4-bencilo, en las mismas condiciones que en el ejem

30

pl. Se obtiene el compuesto esperado, cuyo punto de fusión es de 188-9°C. El metanosulfonato tiene un punto de fusión de 233-4°C.

5

EJEMPLO 3 N-{[trifluorometil-3-fluoro-4-bencil)-1-pirrolidinil-(2)]-metil}-metoxi-2-sulfamoi-5-benzamida (R) (+) y su metanosulfonato (R) (-)



10

1. Síntesis estereoespecífica total

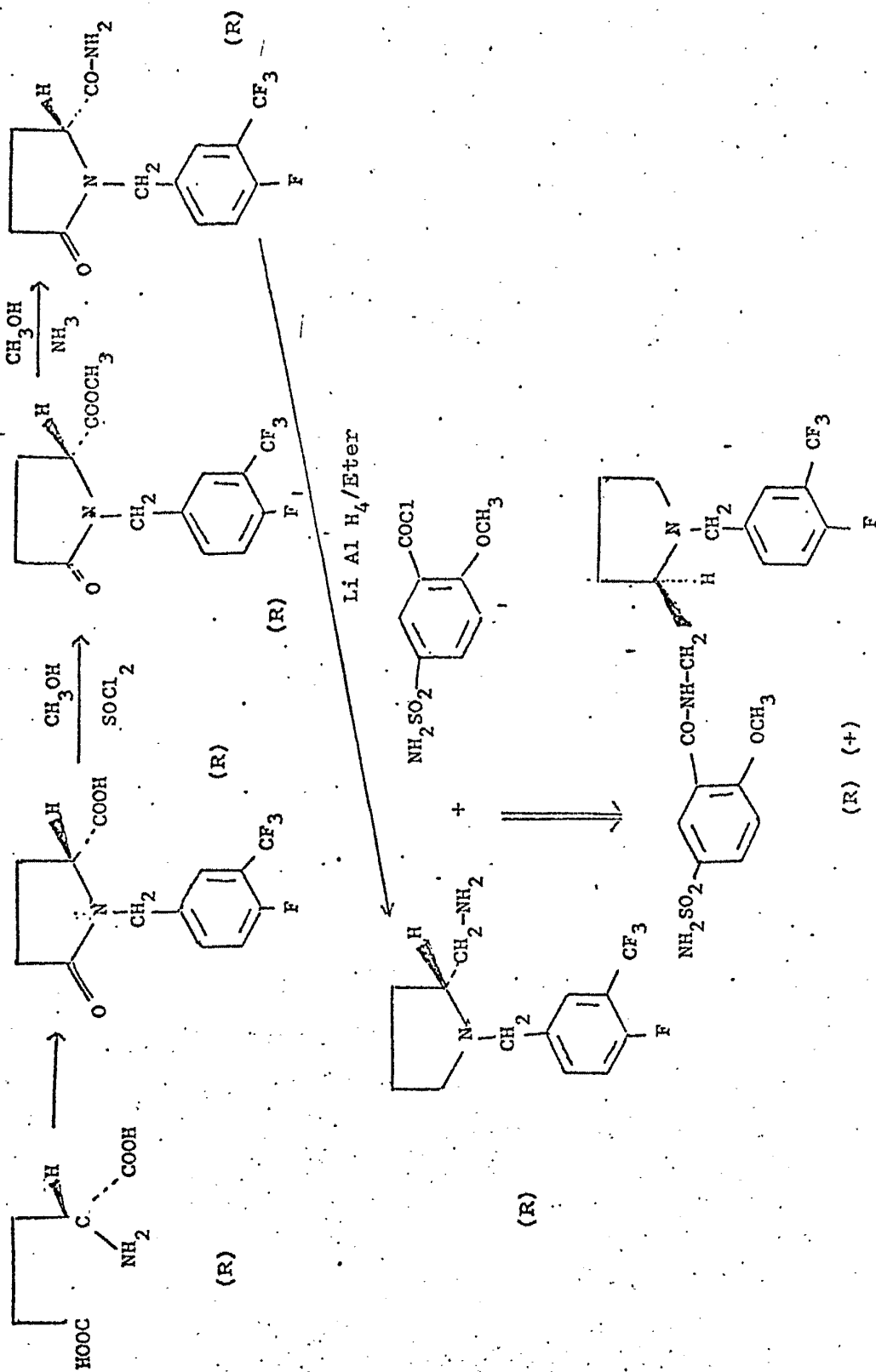
Esquema de reacción.

15

20

25

30



01127

Etapa 1: Acido (trifluorometil-3-fluoro-4-bencil)-1-oxo-2-pirrolidincarboxílico-5 (R) (-)

5 En un erlenmeyer se introducen 27,6 g (0,187 moles) de ácido glutámico (R) y 187 ml de NaOH (2N). Bajo corriente de nitrógeno se añaden gota a gota 26 g (0,187 moles) de fluoro-4-trifluorometil-3-benzaldehído en el metanol. Se agita a temperatura ambiente un día, y se deja reposar una noche.

10 Se hidrogena la solución bajo presión atmosférica, y a temperatura ambiente, con Pd/C como catalizador. Cuando se ha absorbido el volumen teórico de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el metanol. Se recoge la solución acuosa, y se extrae con éter. Se añade a la  
15 solución acuosa ácido clorhídrico (1N) hasta pH = 4.

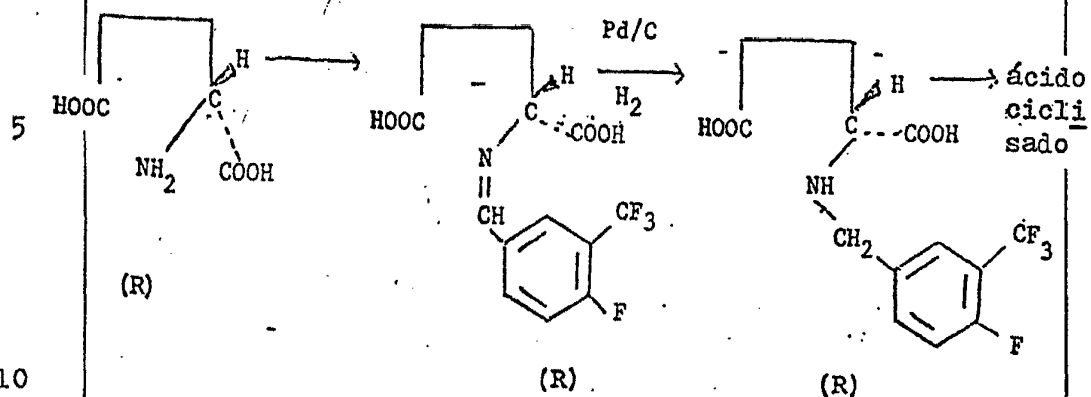
Se filtra el sólido blanco que ha precipitado. Se pone este sólido en agua y se ajusta el pH a 2,5. Se calienta a 100°C durante dos horas. Se deja enfriar. El  
20 producto cristaliza. Se filtra, se disuelve en cloroformo y se seca sobre sulfato de magnesio. Se concentra la fase orgánica y se recoge un aceite que se cristaliza con ciclohexano. Se filtra con succión y se seca. Se obtiene el producto buscado, que funde a 100-101°C.

25 Los espectros IR y de RMN confirman la estructura.

$$[\alpha]_{365}^{25} = -41,8^{\circ} \quad [c = 2, \text{DMF}]$$

A continuación se representa el esquema de reacción de la etapa I. Solo se aísla el producto final, el ácido buscado.

30



15

Etapa 2: (trifluorometil-3-fluoro-4-bencil)-1-oxo-2-pirrolidincarboxilato-5 de metilo (R) (+)

20

En un erlenmeyer se introducen 40 g (0,131 moles) de ácido (fluoro-4-trifluorometil-3-bencil)-1-oxo-2-pirrolidincarboxílico-5 (R) y 100 ml de metanol. Se calienta a 40°C y se introducen gota a gota 18,7 g (0,157 moles) de cloruro de tionilo. Se calienta a reflujo durante cuatro horas.

Se evapora a sequedad y se recoge un residuo aceitoso que se destila.  $Eb_{0,05} = 130^{\circ}C$ .

25

El aceite destilado cristaliza a temperatura ambiente.

$F = 60,5 - 61^{\circ}C$ .

$[\alpha]_D^{25} = + 20,3^{\circ}$   $[\eta] = 2, DMF$

30

El espectro de RMN confirma la estructura.

Etapa 3: (trifluorometil-3-fluoro-4-bencil)-1-  
-oxo-2-pirrolidincarboxamida-5 (R) (-)

En un erlenmeyer de 1 litro se introducen 400 ml de metanol y se satura la solución con amoniaco, enfriando con hielo. Se introducen 35,8 g (0,112 moles) de (fluoro-4-trifluorometil-3-bencil)-1-oxo-2-pirrolidincarboxilato-5 de metilo (R) y se agita durante ocho horas, a temperatura ambiente.

Se evapora a sequedad y se recoge un sólido que se recristaliza con acetona.  $F = 204,5-205^{\circ}\text{C}$ .

$$[\alpha]_{365}^{25} = -209,5^{\circ} \quad [\bar{c}] = 2, \text{ DMF}$$

El espectro de RMN confirma la estructura.

Etapa 4: (trifluorometil-3-fluoro-4-bencil)-1-  
-aminometil-2-pirrolidina (R)

En un erlenmeyer se introducen 300 ml de éter anhidro y, bajo corriente de nitrógeno, se añaden 12,5 g (0,328 moles) de hidruro doble de litio y aluminio.

Se introducen luego 25 g (0,0821 moles) de la amida precedente, por pequeñas cantidades, y se calienta a reflujo durante 16 horas.

Se hidroliza con una solución al 10% de tartrato doble de sodio y potasio. Se filtra el sólido y se lava con éter. Se unen las fases etéreas y se evapora. Se recoge un aceite que se destila.  $Eb_{0,05} = 88^{\circ}\text{C}$ .

Los espectros IR y de RMN confirman la estructura.

Etapa 5: N-{[(trifluorometil-3-fluoro-4-bencil)-1-pirrolidinil-2]-metil}-metoxi-2-sulfamoi-5-benzamida (R) y su metanosulfonato (R)

En un erlenmeyer se introducen 13 g (0,054 moles) de la amina precedente, 7,5 g (0,054 moles) de carbonato potásico y 100 ml de acetona.

5 Enfriando ( $t \leq 10^{\circ}\text{C}$ ), y bajo corriente de nitrógeno, se introducen gota a gota 13,4 g (0,054 moles) de cloruro de ácido metoxi-2-sulfamoi-5-benzoico en acetona. Se agita a esa misma temperatura durante dos horas. Se evapora a sequedad, se recoge el residuo con agua y éter, y se filtra lo insoluble. Se disuelve lo insoluble en cloroformo, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora a sequedad y se recoge el compuesto buscado, que se recristaliza con una mezcla de éter isopropílico/alcohol isopropílico.

15 Tras elución con acetato de etilo en columna de sílice, se recoge, tras evaporación, un sólido que se recristaliza con una mezcla de éter isopropílico/alcohol isopropílico.  $F = 144-145^{\circ}\text{C}$ .

$$[\alpha]_D^{25} = + 82^{\circ} \quad [\bar{c} = 0,6, \text{DMF}]$$

20 Metanosulfonato

En un erlenmeyer se introducen 2,6 g (0,0053 moles) de base en acetona, y se añaden 0,5 g (0,0053 moles) de ácido metanosulfónico.

25 Al cabo de algunos minutos precipita la sal, se lava con acetona y se seca.

$$F = 182,5 - 183^{\circ}\text{C}$$

$$[\alpha]_D^{25} = - 21,8^{\circ} \quad [\bar{c} = 0,5, \text{DMF}]$$

30

01127

2. Condensación

Etapa 1: N-(pirrolidinil-(2)-metil)-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida y su clorhidrato (R)(-)

5 Se desbencila la N- $\left[ \left( \text{bencil-1-pirrolidinil-2} \right) \right]$ -metil-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida (R)(+),

$$\left[ F \right] = 164,5^{\circ}\text{C} \cdot \left[ \alpha \right]_{\text{D}}^{25} = + 97,5 \text{ (0,5, DMF)}$$

obtenida por síntesis estereoespecífica a partir del cloruro de ácido metoxi-2-sulfamoil-5-benzoico y bencil-1-aminometil-2-pirrolidina (R)(+), o por desdoblamiento de la N- $\left[ \left( \text{bencil-1-pirrolidinil-2} \right) \right]$ -metil-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida racémica con ayuda de ácido dibenzoiltartárico D.

10 Para ello, en un autoclave de 1 l, se ponen 34,8 g del compuesto bencilado, 800 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 7,5 g de paladio sobre carbono al 10%.

15 Se efectúa una hidrogenación bajo presión de 90 kg/cm<sup>2</sup>, a 100°C, durante 12 h, y luego se filtra con succión el catalizador y se evapora el ácido acético. El residuo viscoso se recoge con etanol, y se añade un exceso de ácido clorhídrico, agitando. Muy pronto cristaliza un sólido blanco. Tras haber agitado entibiando, se enfría y se filtra con succión el sólido, que se seca.

20 Se recrystaliza con etanol, con un poco de metanol, a reflujo, y se filtra con succión un sólido blanco.

25  $F_{\text{T}} = 181-3^{\circ}\text{C} \quad \left[ \alpha \right]_{\text{D}}^{25} = - 36,76^{\circ} \text{ (0,5, DMF)}$

Etapa 2: N- $\left\{ \left[ \left( \text{fluoro-4-trifluorometil-3-bencil} \right) \right] \right.$ -1-pirrolidinil-2-metil $\left. \right\}$ -metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida (R)(+) y su metanosulfonato (R)(-)

30

1. En un erlenmeyer se introducen 42,8 g (0,136 moles) de metoxi-2-sulfamoil-5-N-(pirrolidinil-2-metil)-benzamida (R)(-), 18,8 g (0,136 moles) de carbonato potásico, algunos cristales de yoduro potásico, y acetonitrilo. Se añaden gota a gota 29,1 g (0,136 moles) de cloruro de trifluorometil-3-fluoro-4-bencilo, y se calienta a reflujo 8 horas. Se evapora a sequedad y se recoge con una mezcla de agua/éter. Se filtra el producto, se disuelve en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora la fase orgánica.

Se recoge un sólido que se recristaliza en una mezcla de éter/alcohol isopropílico.

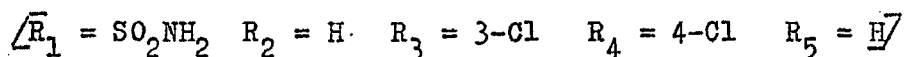
$$F = 148,5-149^{\circ}\text{C} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} = +81,8^{\circ} \quad (c=1, \text{DMF})$$

2. En un erlenmeyer se introducen 57,3 g (0,117 moles) de base disuelta en acetona, y se añaden 11,25 g (0,117 moles) de ácido metanosulfónico en acetona.

Precipita un sólido blanco. Se filtra y se seca.

$$F = 182,5-183,5^{\circ}\text{C} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23,1^{\circ} \quad (c=1, \text{DMF})$$

EJEMPLO 4 N-[(dicloro-3,4-bencil)-1-pirrolidinil-2]-metil-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida y su metanosulfonato.



La base se obtiene por reacción entre el cloruro de dicloro-3,4-bencilo, disponible en el comercio, y N-[(pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida,

en acetona y en presencia de carbonato potásico.

5 A una suspensión agitada a reflujo, de 12,5 g (0,04 moles) de N-[(pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoiil-5-benzamida, en 600 ml de acetona, que contiene 7,5 g de  $K_2CO_3$  y un cristal de KI, se añade en 2 h 30 una solución de 8 g de cloruro de dicloro-3,4-bencilo en 200 ml de acetona. Se lleva 2 horas a reflujo, se filtra en caliente y se lava el precipitado con acetona a ebullición. Se evapora a sequedad, y se arrastra el residuo sobre vidrio poroso con éter de petróleo. Se lava con éter de petróleo y se seca en estufa. Se vuelve a disolver el precipitado en 350 ml de acetona y 75 ml de amoniaco concentrado. Se trata con carbón vegetal, se filtra y se concentra hasta aproximadamente 250 ml. Se completa el volumen a 1200 ml con agua. El producto precipita. Se filtra sobre vidrio poroso, se lava con agua, se filtra con succión y se seca en estufa.

10 Se vuelve a disolver en 450 ml de alcohol a ebullición, se trata con carbón, se filtra y se concentra hasta un volumen de 200 ml. El producto cristaliza. Se filtra sobre vidrio poroso, se lava con alcohol y con éter, se filtra con succión y se seca en estufa. F = 180-181°C.

#### 25 Metanolsulfonato

A 7,6 g de base, en solución en 600 ml de cloroformo y 50 ml de metanol, se añaden 1,6 g de ácido metanolsulfónico. La sal cristaliza. Se filtra con succión sobre vidrio poroso, se filtra con succión y se seca en estufa.

30 Se recrystaliza en metanol, se lava con éter, se filtra con succión y se seca en desecador con calenta-

miento. F = 201-202°C.

En la siguiente Tabla I se reúnen los datos relativos a los compuestos de los ejemplos.

5

TABLA I

Compuesto nº	Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Características
1	1	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	H	base F = 197 - 8 metanosulfonato F = 214 - 5
2	2	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	4-F	H	metanosulfotano F = 233 - 4
3 (R)(-)	3	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	4-F	H	metanosulfonato F = 182,5-183
4	4	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	3-Cl	4-Cl	H	base F = 180 -181 metanosulfonato F = 201 - 202

10

15

20

25

30

Los compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos que han revelado sus interesantes propiedades sicotrópicas. Los compuestos se administran en forma de sus metanosulfonatos.

La toxicidad aguda se ha evaluado en ratones macho Swiss CD 1, de un peso medio de 20 g.

01127

La actividad neurofarmacológica se ha estudiado con ayuda de los dos ensayos siguientes:

5 1) antagonismo respecto a los enderezamientos inducidos por la apomorfina en ratones macho Swiss CD 1, de un peso medio de 20 g, según el método de Puech A. (Europ. J.Pharmacol. 1976, 36, 439).

10 2) efecto cataleptígeno en ratas macho Sprague Dawley (Charles River), de un peso de 130 g, según el método de Tedesco y col. (Arch.Intern.Pharmacodyn. 1959, 122, 129) (actividad previsor de eventuales desórdenes neurológicos de origen extrapiramidal en el hombre):

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

15 Los resultados se reúnen en la siguiente Tabla II.

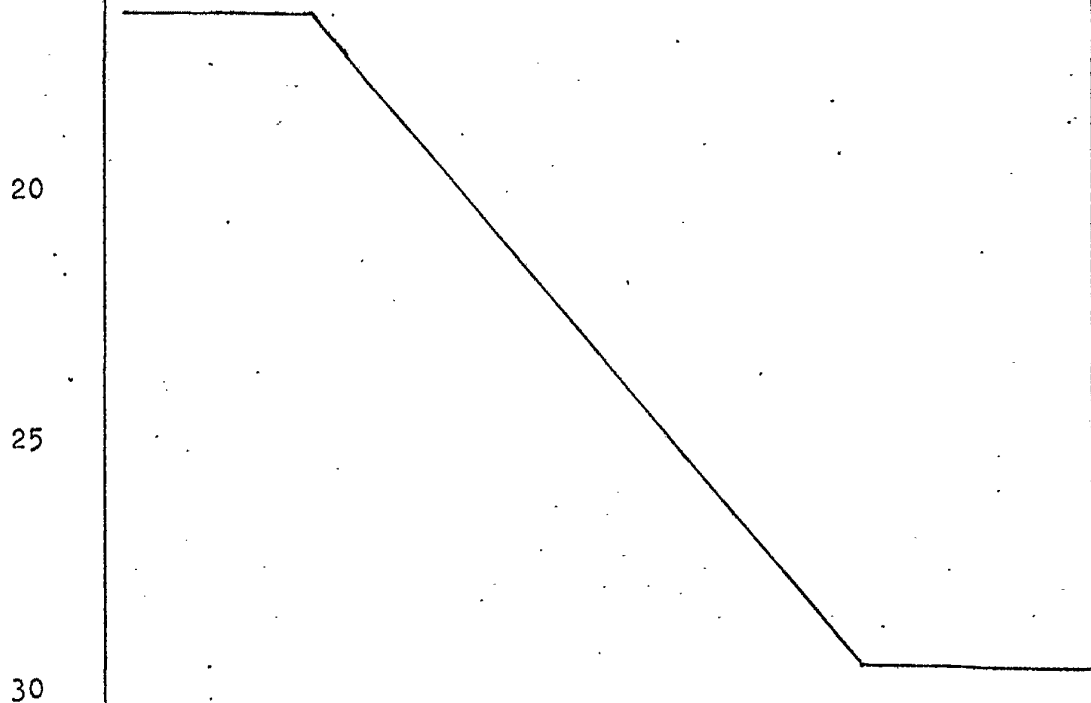


TABLA II

Productos	Toxicidad aguda ratones DL 50 (mg/kg) ip	Antienderezamientos apomorfinina, ratones DA 50 (mg/kg)		Efecto cataleptígeno ratas DA 50 (mg/kg)	
		ip	po	ip	po
2	>2000	48	35	>600	>1000
1	>2000	>100	70		> 300
4	925	65		>400	
3	460	7	14	> 200	
sulpiride	170	20	100	> 100	

El examen de los resultados precedentes muestra que los compuestos de la invención son utilizables en el tratamiento de diversas afecciones sicosomáticas, tales como las úlceras gastroduodenales, la migraña, los vértigos en desórdenes depresivos y síquicos, sobre todo el senilismo, y en dosis más fuertes en las sicosis, debido a sus propiedades neurolépticas, desprovistas de efectos secundarios.

La invención comprende, en consecuencia, todas las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos (I) y sus sales como principios activos, en asociación con todos los excipientes apropiados para su administración

por vía oral, endorrectal o parenteral. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas, con las que los compuestos (I) sean farmacéutica y terapíicamente compatibles.

5

Son convenientes todas las formas farmacéuticas apropiadas para las vías oral, endorrectal o parenteral.

La posología cotidiana puede ir de 5 a 300 mg.

10

15

20

25

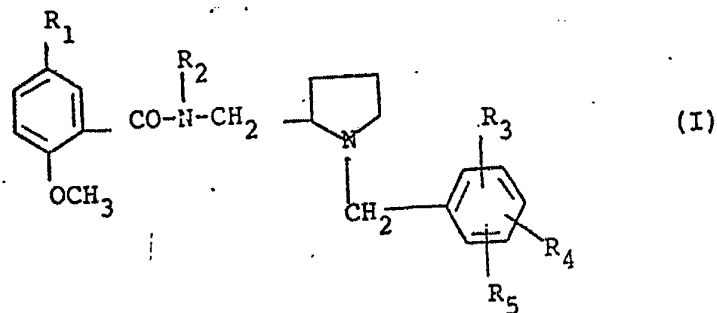
30

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 443.563 concedida el 16 de Mayo de 1977 por: "Procedimiento de preparación de derivados de metoxi-2-benzamidas", según los cuales cuando dichos derivados en forma de racematos o enantiómeros, responden a la fórmula (I)

15



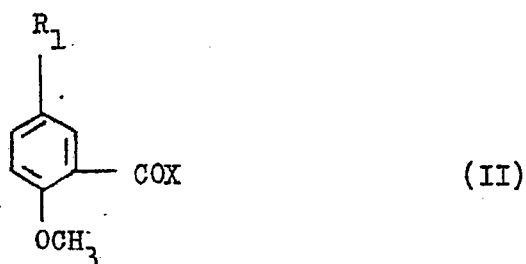
20

25 en la que  $R_1$  representa un átomo de cloro, o un radical  $SO_2R_5$  en el que  $R_5$  es un alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical  $SO_2NR_6R_7$  en el que  $R_6$  y  $R_7$ , que son idénticos o diferentes, representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_2$  representa un átomo

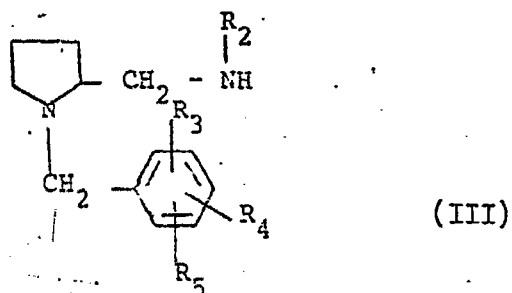
30

01127

de hidrógeno o un alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_3$  y  $R_4$  representa, independientemente uno del otro, un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono; así como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables; dichas mejoras están caracterizadas porque se hace reaccionar un haluro de metoxi-2-benzoilo, de fórmula II:

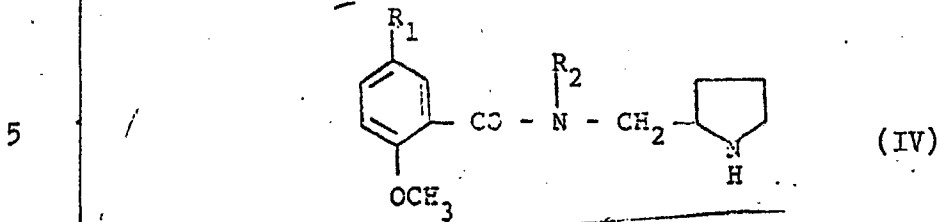


20 con una amina de fórmula III en forma de racemato o de enantiómero;

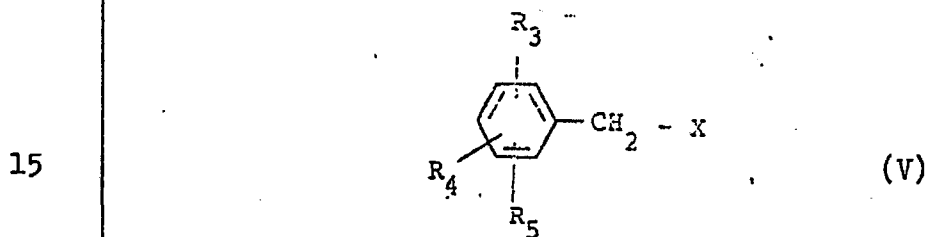


30 o bien se hace reaccionar una benzamida de fórmula IV, en

forma de racemato o de enantiómero:



10 con un compuesto de fórmula V:



20 teniendo  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  los significados dados antes, y siendo X un átomo de halógeno.

25 2ª.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N.º 443.563, CONCEDIDA EL 16 DE MAYO DE 1977, POR: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE METOXI-2-BENZAMIDAS.

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

30

01127

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

Madrid,

23. DIC. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poderes

5

10

15

20

25

30

01127

MPB.-