

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

6 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO 468.557	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 5-4-1978	

A1 468.557 781201 A61K 31/40

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 77/10322	(32) FECHA 5-4-1977	(33) PAIS Francia
----------------------------------------------	------------------------	----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	------------------------------------------------	----------------------------------------

(4) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINO-4-CLORO-5-METOXI-2-N--(N-ETIL-METIL-2-PIRROLIDINO)BENCENOSULFONAMIDA"

(71) SOLICITANTE (S)
CHOAY S.A. (PL-0168 78B)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
48, Avenue Théophile-Gautier, 75782 Paris Cedex 16, Francia

(72) INVENTOR (ES)
Jean-Paul FOURNIER y Patrick CHOAY

(73) TITULAR (ES)

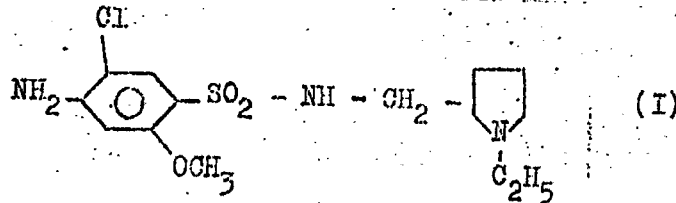
(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.615)

jga.

POOR
QUALITY

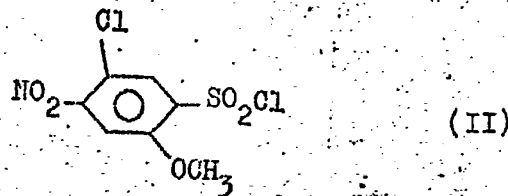
1 La invención concierne a una nueva bencenosulfonamida sustituida en N, al procedimiento para prepararla y a los medicamentos que la contienen.

5 La bencenosulfonamida sustituida en N de la presente invención responde a la fórmula

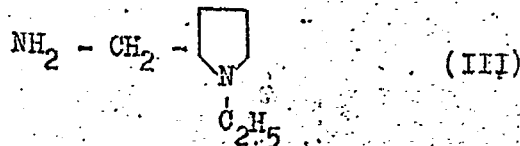


15 La invención se refiere también a las sales de adición de esta bencenosulfonamida sustituida en N, especialmente con ácidos minerales u orgánicos fisiológicamente aceptables.

20 Un modo de preparación de la bencenosulfonamida sustituida en N de acuerdo con la invención consiste en preparar el cloruro de bencenosulfonilo de fórmula



30 hacer reaccionar este cloruro de sulfonilo (II) con la amina que responde a la fórmula



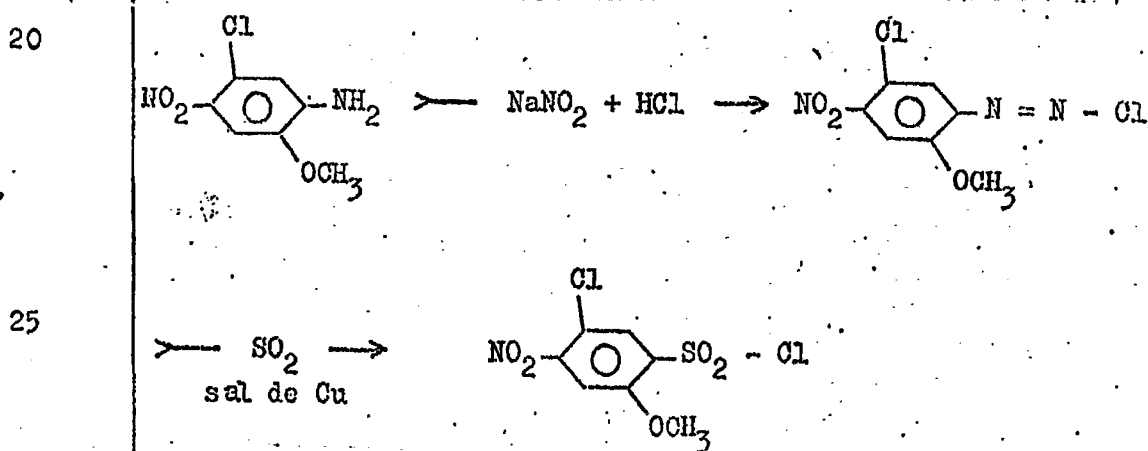
1 y reducir después el grupo NO_2 a NH_2 por hidrogenación catalítica.

El cloruro de bencenosulfonilo (II) se puede obtener a partir del amino-2-cloro-4-nitro-5-anisol operando de la manera descrita en la solicitud de patente francesa nº 5 76-01685, a saber:

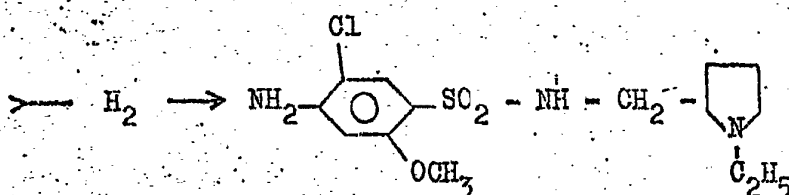
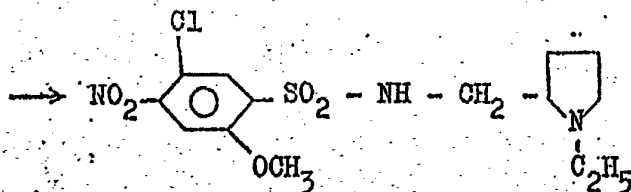
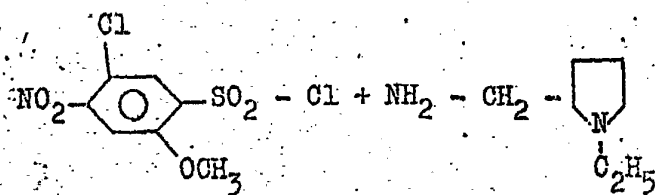
a) se forma, a partir de esta arilamina, la sal de diazonio, particularmente haciendo reaccionar la amina en solución en ácido clorhídrico con una solución de nitrito de un metal alcalino, manteniéndose la mezcla de reacción a una 10 temperatura inferior a 10°C ;

b) se hace reaccionar la sal de diazonio así obtenida en solución con anhídrido sulfuroso; con preferencia, se opera en presencia de ácido acético y de un catalizador, 15 particularmente a base de cobre (reacción de Sandmeyer modificada).

El esquema de reacción para la preparación del cloruro de bencenosulfonilo es:



La preparación de la bencenosulfonamida se efectúa a continuación según el esquema siguiente:



El ejemplo siguiente ilustra de manera detallada un modo de preparación del compuesto según la invención.

Preparación del cloruro de cloro-5-metoxi-2-nitro-4-benceno-sulfonilo

20 a) Preparación del cloro-4-nitro-2-fenol

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 125 ml provisto de un sistema de agitación y de un termómetro, se introducen 0,125 moles (16 g) de cloro-4-fenol, 25 ml de agua y 35 ml de ácido acético; se lleva la mezcla a 40°C, y se añaden después gota a gota 14,2 ml de ácido nítrico (d = 1,38); se deja en contacto durante 5 horas. Se separa el producto por filtración y se cristaliza en el mínimo de alcohol absoluto.

25

Rendimiento = 98% del teórico; punto de fusión

(p.f.) = 85°C

1 b) Preparación del cloro-4-nitro-2-anisol

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml provisto de un sistema de agitación, de un termómetro y de un refrigerante, se introducen 0,072 moles (12,6 g) de cloro-4-nitro-2-fenol, 40 ml de acetona y 9,72 g de carbonato de potasio. Se lleva la mezcla a 40°C, y a continuación se añaden gota a gota 9,72 g de sulfato dimetilico; se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas; se separa el sulfato de potasio; se concentra la solución acetónica a presión reducida, y precipita el cloro-4-nitro-2-anisol. Se separa éste, y se cristaliza luego en una mezcla de agua-acetona.

Rendimiento = 85% del teórico; p.f. = 95°C.

15 c) Preparación del amino-2-cloro-4-anisol

Se ponen en solución 0,037 moles (7 g) de cloro-4-nitro-2-anisol en 100 ml de alcohol absoluto, se añaden 3g de níquel preparado según Raney. Se hidrogena la solución a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente con agitación. Se separa, y se lava luego el catalizador dos veces con 20 ml de etanol hirviente cada vez. Se concentra la solución alcohólica a presión reducida; cristaliza el amino-2-cloro-4-anisol.

Rendimiento = 80% del teórico; p.f. = 84°C.

25 d) Preparación del acetamido-2-cloro-4-anisol

En un matraz de fondo redondo de 150 ml, se ponen 0,2 moles (31,5 g) de amino-2-cloro-4-anisol, 40 ml de alcohol absoluto, 20 ml de anhídrido acético y una pizca de polvo de zinc; se lleva la solución a reflujo durante 30 minutos. El líquido de reacción se vierte sobre hielo machacado.

1 Se separa el producto obtenido; se cristaliza en una mezcla metanol/agua (20-80).

Rendimiento = 93% del teórico; p.f. = 102°C.

5 Este rendimiento puede mejorarse aún más operando en medio reductor.

e) Preparación del acetamido-2-cloro-4-nitro-5-anisol

10 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 ml, se ponen 168 ml de ácido sulfúrico de Nordhausen al 20% en anhídrido sulfúrico que se enfría hacia +5°C, y se añaden después en pequeñas porciones 0,42 moles (84 g) de acetamido-2-cloro-4-anisol; se introduce gota a gota una mezcla constituida por 44,4 ml de ácido nítrico y 37,2 ml de ácido sulfúrico fumante; se lleva la mezcla a la temperatura ambiente y se deja en contacto con agitación durante 6
15 horas; se vierte sobre hielo machacado; precipita el producto, que se separa, y se lava después abundantemente con agua helada.

Rendimiento = 68% del teórico; p.f. = 185°C.

20 En el curso de esta reacción, se forman productos secundarios; por lavado del precipitado obtenido con alcohol diluido, se ha aislado un producto que, después de tratamiento con potasa en medio acuoso, se ha identificado con el amino-2-cloro-4-anisol.

25 f) Preparación del amino-2-cloro-4-nitro-5-anisol

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 0,5 moles (99,5 g) de acetamido-2-cloro-4-nitro-5-anisol y 125 ml de una solución de hidróxido de potasio (140 g de KOH/100 ml de agua); se lleva la mezcla entre 100 y 110
30 °C durante 1 hora y 45 minutos; se filtra con succión el

1 producto, y se lava con agua.

Rendimiento = 81% del teórico; p.f. = 131°C.

5 g) Preparación del cloruro de cloro-5-metoxi-2-nitro-4-ben-
cenosulfonilo

Se pone en solución 0,1 mol (20,2) de amino-2-cloro-4-nitro-5-anisol en 60 ml de ácido clorhídrico (d = 1,18). Se diazota la amina entre 0 y 45°C por adición de 10 g de nitrito de sodio en solución en 50 ml de agua.

10 Por otra parte, a 100 ml de ácido acético puro, se añaden 7 g de cloruro cúprico disueltos en la cantidad mínima de agua; la solución se satura en frío con anhídrido sulfuroso.

15 Se vierte lentamente la sal de diazonio recientemente preparada en la solución acética con agitación. Una vez finalizado el desprendimiento de nitrógeno, se diluye el medio de reacción con agua helada; precipita el sulfocloruro, que se separa y se seca.

Rendimiento = 66% del teórico; p.f. = 100°C.

20 Preparación de la amina (III)

Se opera según la técnica descrita por H. Reitsemann y publicada en el Journal of American Chemical Society (1949), p. 2041-42.

25 El clorhidrato de la N-etil-cloro-3-piperidina, a razón de 36,8 g (0,2 moles), se añade a 50 cm³ de agua adicionada de 42,8 g (0,4 moles) de bencilamina.

30 Se lleva la mezcla a una temperatura de 65 a 75°C. Después de 48 horas, el medio de reacción se adiciona con 60 cm³ de agua, y a continuación se alcaliniza con una cantidad suficiente de carbonato de potasio para establecer el

1 pH en aproximadamente 10. Se extrae con éter etílico. La fase orgánica recuperada se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El residuo se destila a un vacío extremado (0,01 mm Hg) a 110°C. Se obtienen así por destilación 5 11,96 g de N-etil-2-bencilaminometil-pirrolidina.

El producto obtenido anteriormente se somete a una hidrogenación catalítica en presencia de carbono paladiado al 10%, en 100 cm³ de etanol absoluto y a 50°C. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno necesaria para la hidrogenación completa, se interrumpe la reacción. 10

Después de la filtración del catalizador y el lavado de éste, el filtrado se destila a presión reducida a una temperatura inferior a 45°C. Se obtiene por destilación la N-etil-2-aminometil-pirrolidina, con un rendimiento de 15 97%.

Preparación de la cloro-5-metoxi-2-nitro-4-N-(N-etil-metil-2-pirrolidino)benzenosulfonamida

Se condensan 28,6 g de cloruro de cloro-5-metoxi-2-nitro-4-benzenosulfonilo y 12,8 g de N-etil-2-aminometil-pirrolidina (lo que corresponde a una mezcla equimolar) de la manera siguiente. 20

Se disuelve el cloruro de cloro-5-metoxi-2-nitro-4-benzenosulfonilo en 150 ml de benceno anhidro. Se añade gota a gota con agitación la N-etil-2-aminometil-pirrolidina; la solución se calienta, y luego se enturbia; el clorhidrato de sulfamida formado se deposita en forma de un polvo microcristalino amarillo. Se separa, y se lava después dos veces con 20 ml de éter etílico cada vez. 25

Eventualmente, la reacción puede ser iniciada por 30

1 un ligero calentamiento.

El rendimiento de la condensación es de 90%.

Preparación de la cloro-5-metoxi-2-amino-4-N-(N-etil-metil-2-pirrolidino)bencenosulfonamida

5

Se pone en suspensión 0,01 mol de sulfonamida nitrada en 50 ml de alcohol absoluto; se añaden 3 g de níquel preparado según Raney; se hidrogena la mezcla a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente con agitación. Se separa, se lava a continuación el catalizador dos veces con 10 ml de etanol hirviendo cada vez. La solución alcohólica se concentra; por adición de éter, cristaliza el clorhidrato en forma de agujas blancas. Se recristaliza en isopropanol.

10

15

El punto de fusión del producto obtenido es 180°C. El análisis elemental del producto está de acuerdo con la teoría.

	C	H	N	Cl	S
Calculado:	43,76	6,03	10,93	18,45	8,34
Encontrado:	43,73	5,97	10,96	18,68	8,19

20

25

La nueva bencenosulfonamida (I) presenta interesantes propiedades farmacológicas. Además de una actividad sobre el sistema nervioso central (anticonvulsivo, antiemético, etc.) y de actividad antibiótica, el compuesto de acuerdo con la invención se distingue por sus propiedades anti-ulcerógenas y por una relación actividad/toxicidad satisfactoria.

El compuesto (I) se introduce ventajosamente como principio activo en medicamentos para el tratamiento de las enfermedades ulcerosas gastro-duodenales.

30

1 El compuesto (I), a este efecto, se acondiciona
con los excipientes y coadyuvantes tradicionales, particu-
larmente los utilizados para la preparación de comprimidos,
cápsulas gelatinosas, polvos, ampollas bebibles soluciones
5 inyectables, etc.

La administración de los medicamentos que contie-
nen el compuesto de acuerdo con la invención puede realizar
se por vía oral o por vía intravenosa. Las dosis administrá-
das pueden variar según el modo de administración y la fase
10 del tratamiento. A título de ejemplo, para un tratamiento
de ataque, se administran con preferencia de 50 a 200 mg
del producto por vía intravenosa, ó 400 a 800 mg por vía
oral y por día, repartiéndose estas dosis en dos tomas. Pa-
ra el tratamiento de mantenimiento, se pueden administrar
15 de 200 a 400 mg de producto por vía oral y por día, reparti-
dos en dos tomas.

Los resultados indicados a continuación demuestran
las propiedades antiulcerógenas del compuesto según la in-
vención.

20 Determinación de la toxicidad aguda

La toxicidad aguda se expresa por la dosis letal
al 50%, es decir la dosis que entraña la muerte del 50% de
los animales.

25 Este estudio ha sido efectuado sobre grupos de
diez ratones suizos machos cuyo peso varía de 24 a 26 g, y
sobre grupos de seis ratas Wistar machos de 120 a 125 g.

La administración se ha hecho en una sola vez por
vía oral en las ratas y los ratones, e igualmente por vía
intravenosa en el caso de los ratones.

1 Los resultados, determinados según los métodos de Behrens y Kärber (Arch. Exp. Path. Pharm. 1935, 177, 379-388) y Miller y Tainter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944, 57, 261-264), son los siguientes:

- 5
- en la rata, por vía oral DL₅₀ 1500 mg/kg
 - en el ratón, por vía oral DL₅₀ 1000 mg/kg
 - en el ratón, por vía intravenosa DL₅₀ 130 mg/kg

Actividad anti-ulcerógena

10 El compuesto de acuerdo con la invención ha sido estudiado con respecto a sus propiedades preventivas frente a úlceras provocadas por diversos medios. Se ha determinado así la tasa de reducción de los ataques gástricos provocados por el ácido acetil-salicílico, la fenilbutazona, al igual que la tasa de reducción de las úlceras de tensión y de Shay, 15 o incluso de las reacciones vasomotrices debidas a la polimixina B.

Para estos ensayos se han utilizado ratas Wistar machos (de 250 a 350 g según los ensayos). Para cada ensayo y cada dosis, se han tratado al menos diez animales.

20 En el caso del ácido acetil-salicílico (AAS) y de la fenilbutazona, el protocolo del ensayo ha sido el siguiente:

- 25
- administración por vía oral de 50 mg/kg del compuesto en solución acuosa al 3% de goma arábiga después de 23 horas de ayuno;
 - desencadenamiento de la ulcerogénesis 1 hora más tarde, por administración de 500 mg/kg de AAS por vía oral o de 100 mg/kg de fenilbutazona por vía intraperitoneal;
 - sacrificio de los animales 24 horas más tarde y examen de

1 la mucosa gástrica.

Los animales testigo reciben únicamente el AAS o la fenilbutazona.

5 Para la úlcera de tensión, las ratas, 1 hora después de haber recibido 50 mg/kg del producto de acuerdo con la invención por vía oral, se inmovilizan totalmente durante 18 horas en una envoltura enrejada, según la técnica de Rossi (C.R. Soc. Biol., 1956, 150, 2124-2126) y Bonfils (C.R. Soc. Biol., 1957, 151, 1149-1150). A continuación se sacrifican y examinan.

10 La úlcera de Shay se produce en la rata, en ayunas desde 48 horas antes. Una vez transcurridas 47 horas desde el comienzo del período de ayuno, se administran por vía oral 100 mg/kg del producto a ensayar, y luego, 1 hora más tarde, se efectúa la ligadura del píloro después de anestesia ligera con éter. El sacrificio de los animales tiene lugar 12 ó 24 horas después de la ligadura.

15 En todos los ensayos anteriores, los resultados se obtienen por examen de la mucosa gástrica para determinar la presencia, sea de zona hiperhemiada, sea de ulceraciones más o menos graves.

20 El estudio de la tasa de reducción de los ataques en los animales tratados, con relación a los animales testigo, se realiza por el método de O. Foussard y G. Narcisse (Therapie, 1972, 27, 705-721) aplicando la fórmula de J.M. Lwoff (J. Pharmacol., 1971, 2, 1, 81-83).

Esta tasa de reducción en los diferentes ensayos se establece en:

30 - úlcera producida por el ácido acetil-salicílico 40,0%
- úlcera producida por la fenilbutazona 46,9%

- 1 - úlcera de tensión 50,8%
- úlcera de Shay, después de 24 horas de ligadura 46,1%
- úlcera de Shay, después de 12 horas de ligadura 60,4%

5 En los ensayos con la polimixina B, se administran por vía oral 100 mg/kg del compuesto de acuerdo con la invención una hora antes de la inyección intraperitoneal de 1,5 mg/kg de polimixina B, y a continuación, dos horas después de esta última inyección, se sacrifican las ratas. La inyección de polimixina B tiene por efecto provocar lesiones vasomotrices y hemorragias de la porción glandular del estómago. Es por la medida de la extensión de estas lesiones como se determina la acción del compuesto anti-ulcerógeno.

10 no (A. Bell y colaboradores, *Biologie et gastro-entérologie*, 1969, 2, 117-126 - Suppt. nº 2 en los Archivos franceses de las enfermedades del aparato digestivo, 1969, 58, 10-11, octubre-noviembre). Los ensayos efectuados sobre un lote de 15 testigos han demostrado una reducción neta de estas lesiones, del orden de 63%, por la administración del producto de acuerdo con la invención.

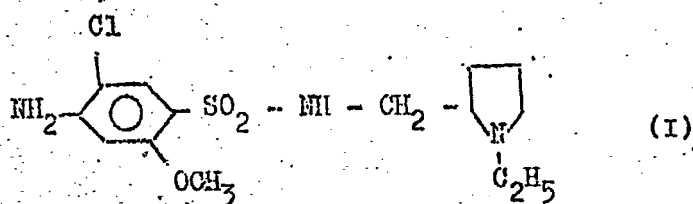
20 Todos estos ensayos demuestran hasta la evidencia que el producto de acuerdo con la invención presenta una actividad anti-ulcerógena cierta. Siendo muy satisfactoria la relación actividad-toxicidad, este producto es un principio activo de gran interés para la preparación de medicamentos, especialmente en el caso de las enfermedades ulcerosas gastro-duodenales.

25

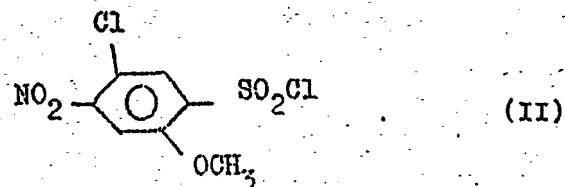
REIVINDICACIONES

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

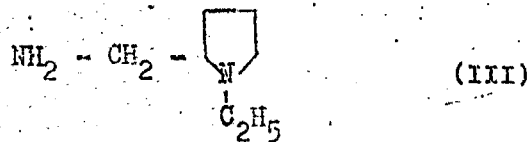
1ª.- Un procedimiento de preparación de amino-4-cloro-5-metoxi-2-N-(N-etil-metil-2-pirrolidino)benzenosulfonamida que responde a la fórmula:



15 así como de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fisiológicamente aceptables, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar el cloruro de sulfonylo de fórmula



con la amina de fórmula



después de lo cual se efectúa una hidrogenación catalítica del compuesto obtenido para transformar el grupo NO₂ en gru

30

10048

1 po NH₂.

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1^a, caracterizado por el hecho de que el cloruro de
bencenosulfonilo (II) se obtiene a partir del amino-2-cloro-
5 4-nitro-5-anisol operando de la manera siguiente:

a) se forma la sal de diazonio a partir de esta arilamina,
b) se hace reaccionar la sal de diazonio así obtenida en so-
lución con anhídrido sulfuroso.

10

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2^a, caracterizado por el hecho de que la sal de dia-
zonio de la arilamina se prepara haciendo reaccionar la ami-
na en solución en ácido clorhídrico con una solución de ni-
trito de un metal alcalino, manteniéndose la mezcla de reac-
ción a una temperatura inferior a 10°C.

15

4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 2^a o la reivindicación 3^a, caracterizado por el he-
cho de que se hace reaccionar la sal de diazonio con el an-
hídrido sulfuroso en presencia de ácido acético y de un ca-
talizador a base de cobre.

20

5^a.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINO-4-
CLORO-5-METOXI-2-N-(N-ETIL-METIL-2-PIRROLIDINO)BENCENOSULFO-
NAMIDA".

25

1

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

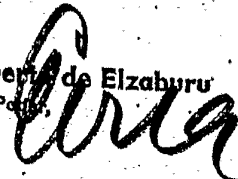
Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 24. ABR. 1978

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes



10

15

20

25



10048

LBG.