

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO

5500

A1

FECHA DE PRESENTACION

5-Junio-1.978

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

<p>30 PRIORIDADES:</p> <p>31 NUMERO</p> <p>77/17192</p>	<p>32 FECHA</p> <p>6-6-77</p>	<p>33 PAIS</p> <p>Francia</p>
---	-------------------------------	-------------------------------

<p>47 FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>51 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>C07D/A61K</p>	<p>62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p>
-------------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE METOXI-2-BENZAMIDAS"

71 SOLICITANTE (S)

SYNTHELABO (SET 11)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1, avenue de Villars, 75007 París, Francia

72 INVENTOR (ES)

Daniel, Charles, Léon Obitz

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

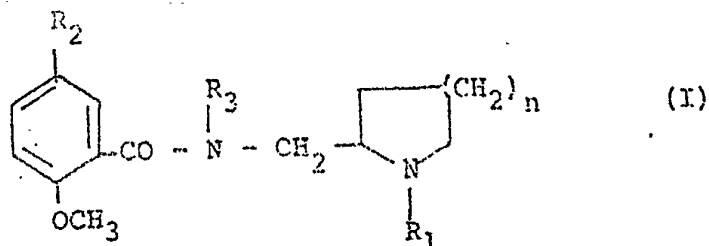
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.873)

MCS/.

1

La presente invención se refiere a la preparación de metoxi-2-benzamidas que responden a la fórmula

5

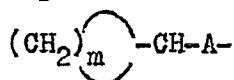


en la cual:

10

n representa un número entero igual a 1 ó 2,

R<sub>1</sub> representa: o bien un resto cicloalcohol-alcoholo



o bien un resto fenilalcoholo



15

en los cuales 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 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por los halógenos, en particular el flúor y el cloro, el resto trifluorometilo, y los radicales alcoholo o alcoholi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono;

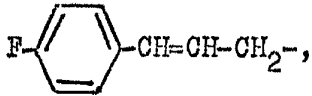
25

o bien un radical  $\text{CNCH}_2 - \text{CH}_2 -$ ,

o bien un radical  $\text{CH}=\text{C} - \text{CH}_2 -$ ,

o bien un radical  $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ ,

1

o bien un radical ,

$R_2$  representa:

5

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,

10

o bien un grupo  $SO_2NR_6R_7$ , 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 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.

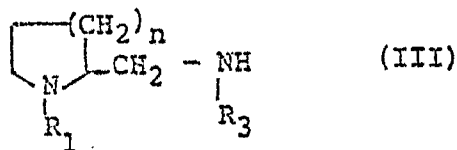
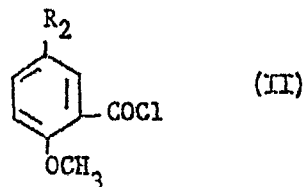
15

Las metoxi-2-benzamidas de fórmula (I) son compuestos terapéuticamente activos descritos en la solicitud de patente española N.º 443.563 del 16 de mayo de 1.977.

En esta solicitud, las metoxi-2-benzamidas de fórmula (I) se obtenían por reacción entre el cloruro del ácido metoxi-2-benzoico (II)

20

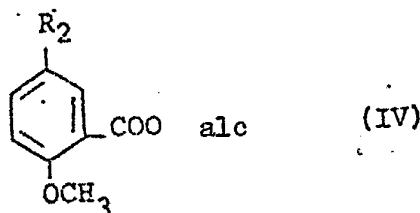
y la amina (III)



25

120578

1 La preparación del cloruro de ácido (II) es deli-  
cada y da lugar a dificultades. En consecuencia, la Socie-  
dad solicitante ha puesto a punto otra preparación de los  
5 compuestos (I) que consiste en condensar un éster alcohóli-  
co (de 1 a 4 átomos de carbono) del ácido metoxi-2-benzoi-  
co de fórmula (IV)



10 con la amina (III).

Esta reacción, que constituye el objeto de la in-  
vención, puede efectuarse

- o bien en seco (sin disolvente), a una tempera-  
tura de 50 a 120°C, en atmósfera de nitrógeno,
- 15 - o bien en agua, a una temperatura de 50 a 100°C,  
en atmósfera de nitrógeno.

Las metoxibenzamidas (I) poseen un átomo de carbo-  
no asimétrico y pueden por tanto existir en la forma de ra-  
cematos o de isómeros ópticos.

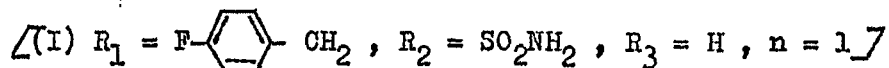
20 El nuevo procedimiento de la invención permite ob-  
tener, o bien el racemato, o bien el isómero óptico desea-  
do. En efecto, es suficiente seleccionar el racemato de la  
amina (III) o la amina (III) ópticamente activa. Los isóme-  
ros ópticos de las aminas (III) y su síntesis estereoespe-  
cífica han constituido el objeto de la solicitud de patente

1 española Nº 461.342 del 4 de Agosto de 1.977.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Los microanálisis y los espectros de RMN confirman la estructura de los compuestos.

5 EJEMPLO 1 Preparación de la N- $\left[ \left( p\text{-fluorobencil-1-pirrolidinil-2} \right)\text{-metil} \right]$ metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida.



1. Condensación en seco

10 En un baño de aceite termostatzado a 120°, se pone un matraz Erlenmeyer que contiene una mezcla de 12,96 g (0,05 moles) de éster etílico del ácido metoxi-2-sulfamoil-5-benzoico y 10,9 g (0,052 moles) de aminometil-2-para-  
15 -fluorobencil-1-pirrolidina y se deja la mezcla, con agitación magnética y bajo nitrógeno, durante 4 horas. Dicha mezcla se transforma rápidamente en un aceite que se solidifica con rapidez en una masa. Después del enfriamiento, se añade un poco de acetona, se tritura el sólido, se filtran luego con succión los cristales, se lavan con un poco de acetona fría, y seguidamente con éter. El sólido blanco  
20 resultante se seca a continuación.

Peso: 17,55 g; rendimiento: 83,3%; punto de fusión: 205-6°C.

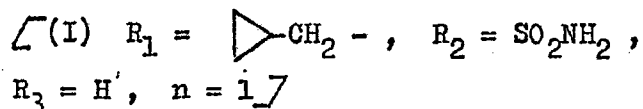
2. Condensación en agua

25 En un matraz redondo de 250 ml, se mezclan 12,96 g (0,05 moles) de éster etílico del ácido metoxi-2-sulfamoil-  
120578

1 -5-benzoico, 10,9 g (0,052 moles) de aminometil-2-para-fluorobencil-1-pirrolidina y 20 ml de agua; se sumerge después esta suspensión, agitada, en un baño de aceite termostatizado a 120°, lo que lleva consigo el reflujo del agua. Después de aproximadamente tres cuartos de hora, cristaliza el sólido esperado, y su cantidad aumenta rápidamente. Al cabo de 9 horas de este tratamiento, se deja enfriar, se añade agua agitando y se filtran con succión los cristales, que se lavan con agua, a continuación con éter, y se secan.

5  
10           Peso: 15 g; rendimiento 71,2%; punto de fusión: 204-205,5°C.

EJEMPLO 2 Preparación de la N-[(ciclopropilmetil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida.



1. Condensación en seco

20           En un baño de aceite termostatizado a 120°, se pone un matraz Erlenmeyer que contiene una mezcla de 7,78 g (0,03 moles) de éster etílico del ácido metoxi-2-sulfamoil-5-benzoico y 4,86 g (0,0315 moles) de aminometil-2-ciclopropilmetil-1-pirrolidina en atmósfera de nitrógeno con agitación y se mantiene durante 6 horas en dichas condiciones. La mezcla se convierte en una masa vítrea que se disuelve en metanol; se evapora a sequedad y se obtiene un sólido no cristalizado liofilizado que se agita en presencia de agua

25

120578

1 y de éter durante 1 hora. El sólido cristalino que aparece se filtra con succión, se lava con los mismos disolventes y se seca. Se recristaliza en isopropanol.

5 Cromatografía en capa delgada (sílice-metanol): una mancha única.

Peso: 5,57 g; rendimiento: 50,5%; punto de fusión: 148-9°C.

## 2. Condensación en agua

10 En un matraz redondo de 250 ml, se ponen 7,78 g (0,03 moles) de éster etílico del ácido metoxi-2-sulfamóil-5-benzoico y 4,86 g (0,0315 moles) de aminometil-2-ciclopropilmetil-1-pirrolidina y 12 ml de agua; se calienta a continuación a 120° durante 9 horas. En el curso del calentamiento aparece un sólido.

15 Se deja enfriar el medio, se diluye con agua, se agita la suspensión, se filtra con succión, se lava luego el sólido con agua y con éter, antes de secarlo.

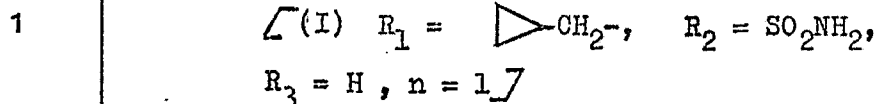
Peso: 7,62 g; rendimiento: 69,14%; punto de fusión: 159,5-160,5°C.

20 Cromatografía en capa delgada: (sílice-metanol), una mancha única del mismo Rf que la del producto preparado anteriormente.

EJEMPLO 3 Preparación del enantiómero (S)(-) de la N-(ciclopropilmetil-1-pirrolidinil-2)-metil-7-metoxi-2-sulfamóil-5-benzamida.

25

120578



Condensación en agua

5 Se introducen en un Erlenmeyer 8,8 g (0,057 moles) de aminometil-2-ciclopropilmetil-1-pirrolidina (S)(-), 14,07 g (0,054 moles) de metoxi-2-sulfamoil-5-benzoato de etilo y 18 ml de agua. Se pone en atmósfera de nitrógeno y se calienta a 120° durante 10 horas. Por enfriamiento aparece un sólido. Se añade éter y agua y se agita. Se filtra el sólido con succión, se disuelve en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio, y a continuación se evapora el filtrado.

10 Se recoge un sólido que se recristaliza en acetato de etilo.

15 Peso: 12,1 g; rendimiento: 61,5%; punto de fusión: 134-134,5°C.

Cromatografía en capa delgada (sílice-metanol): una mancha única.

20 Poder rotatorio  $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$  (c = 1, DMF)

25

120578

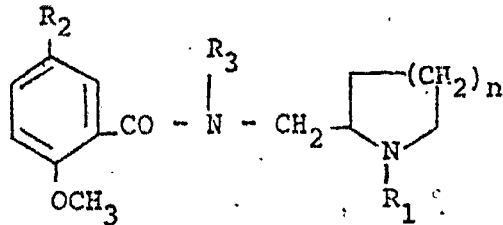
1

REIVINDICACIONES

5

1ª.- Un procedimiento de preparación de metoxi-2-benzamidas, en la forma de racematos o de isómeros ópticamente activos, que responden a la fórmula

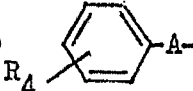
10



15

en la cual: n representa un número entero igual a 1 ó 2,

R<sub>1</sub> representa: o bien un resto cicloalcohol-alcoholo

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH-A- o bien un resto fenilalcoholo  en

20

los cuales 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<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente

seleccionado entre el grupo constituido por los halógenos,


en particular el flúor y el cloro, el resto trifluorometilo,

25

120578

1 y los radicales alcohilo o alcoxi que contienen de 1 a 3 átomos de carbono; o bien un radical  $\text{CNCH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , o bien un

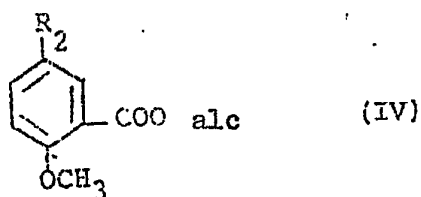
5 radical  $\text{CH}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ , o bien un radical  $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH-} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$  o bien un

un radical  $\text{F-}$    $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{R}_2$  representa: o bien un átomo de cloro, o bien un grupo  $\text{SO}_2\text{R}_5$ , siendo  $\text{R}_5$  un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o bien un grupo  $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ , donde  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$ , que pueden ser idénticos o diferentes, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono; y  $\text{R}_3$  representa, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; procedimiento caracterizado por el hecho de que se condensa, en seco o en presencia de agua, un éster alcohílico (de 1 a 4 átomos de carbono) de un ácido benzoico de fórmula (IV)

10

15

20

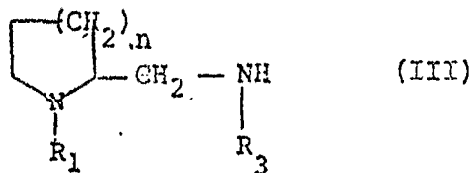


con una amina de fórmula (III), en forma de racemato o de isómero ópticamente activo.

25

120578

1



5

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación en seco tiene lugar en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 50 a 120°C.

10

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación en presencia de agua tiene lugar en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 50 a 100°C.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque  $R_1$  es metilo o etilo.

15

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, aplicado a la preparación de la N-[(p-fluorobencil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida en la forma de racemato o de isómero ópticamente activo.

20

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, aplicado a la preparación de la N-[(ciclopropilmetil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida en la forma de racemato o de isómero ópticamente activo.

25

120578

VAL

1

7a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE METOXI-2-BENZAMIDAS".

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

5

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

10

Madrid 05 JUN 1978

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

15

20