

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 460 930

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21) **N° 79 17613**

Se référant : au brevet d'invention n° 78 01632 du 20 janvier 1978.

(54) Nouveau procédé de préparation de dérivés de 4-amino 5-alkylsulfonyl ortho-anisamides et nouveaux dérivés de 4-nitro 5-alkylsulfonyl ortho-anisamides utiles comme intermédiaires de synthèse.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 207/09; A 61 K 31/40.

(22) Date de dépôt..... 6 juillet 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 5 du 30-1-1981.

(71) Déposant : Société anonyme dite : SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES
DE L'ILE-DE-FRANCE, résidant en France.

(72) Invention de : Jacques Acher et Jean-Claude Monier.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

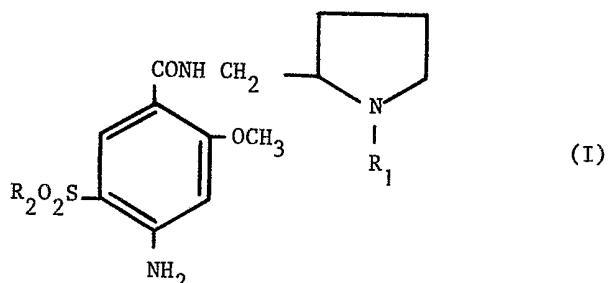
(74) Mandataire : Jacqueline Piettre,
46, bd de Latour-Maubourg, 75340 Paris Cedex 07.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

On a décrit dans la demande de brevet principal (demande de brevet N° 78/01632 du 20 Janvier 1978), de nouveaux dérivés de 4-amino-5-alkylsulfonyl ortho-anisamides, utiles notamment comme agents psychotropes.

La demande de brevet principal concerne également un procédé de préparation de ces ortho-anisamides de formule :

10

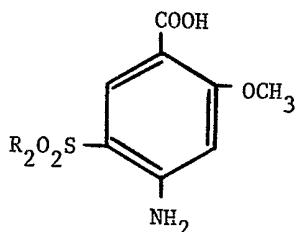


15

dans laquelle R₁ représente un groupe C₁ - C₃ alkyle ou allyle et R₂ un groupe C₁ - C₃ alkyle,

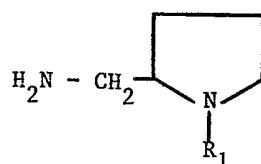
selon lequel un acide de formule :

20



25

ou l'un de ses dérivés réactifs,
est traité par une amine de formule :

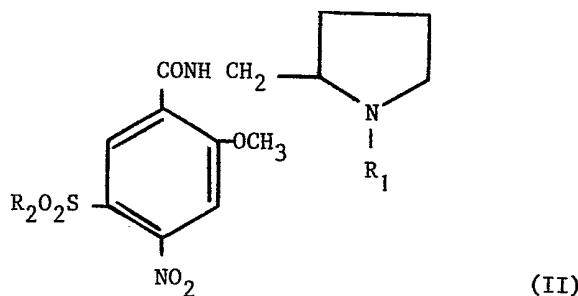


La demanderesse a découvert un autre procédé de préparation des composés de formule (I), et c'est ce qui fait l'objet de la présente demande de certificat d'addition.

35

Selon le procédé de la présente invention, les composés de formule (I) sont préparés par réduction de 4-nitro-5-alkylsulfonyl ortho-anisamides de formule :

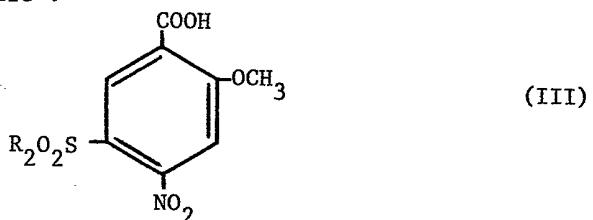
5



10 dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment.

Les composés de formule (II), qui sont des composés nouveaux, peuvent être préparés à partir de l'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-amino benzoïque ou l'un de ses esters d'alkyle, par diazotation, traitement par un alkylsulfure de sodium, oxydation du composé obtenu puis traitement de l'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-alkylsulfonyl benzoïque de formule :

20



ou l'un de ses dérivés réactifs, par une amine de formule :

25



30 de l'acide cités ci-dessus.

Il est également possible de préparer les composés de formule (II) par réaction de l'acide libre et de l'amine libre en présence d'un agent condensant tel que l'anhydride phosphorique, le tétrachlorure de silicium ou un carbodiimide.

35 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans en limiter la portée quant aux composés préparés et aux conditions de réalisation du procédé.

EXEMPLE 1 - N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzamide.

Acide 5-acétamino salicylique.

- 5 Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, ont été introduits 497 g d'acide 5-amino salicylique, 1500 ml d'acide acétique et 320 ml d'anhydride acétique.
 Le mélange a été agité 45 minutes à 60 - 65° C, puis laissé au repos.
 Le précipité formé a été filtré, lavé à l'eau puis séché à 70° C.
 10 554 g d'acide 5-acétamino salicylique ont été obtenus. (P.F. = 222° C - Rdt = 87 %).

2-méthoxy-5-acétamino benzoate de méthyle.

- 15 Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome ont été introduits 546 g d'acide 5-acétamino salicylique, 2800 ml d'acétone et 947 g de carbonate de potassium.
 La suspension a été agitée 30 minutes, à la température ambiante, puis 849 g de diméthylsulfate ont été ajoutés lentement.
 Le mélange a été chauffé 4 heures au reflux puis 2 litres d'acétone ont été 20 distillés sous pression normale et le mélange résiduel a été versé dans 3,5 litres d'eau.
 Le précipité formé a été filtré, lavé à l'eau puis séché à l'étuve à 50° C.
 539 g de 2-méthoxy-5-acétamino benzoate de méthyle ont été obtenus (P.F. = 131° C Rdt = 86 %).

25

2-méthoxy-4-nitro-5-acétamino benzoate de méthyle.

- Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, ont été introduits 535 g de 2-méthoxy-5-acétamino benzoate de méthyle, 820 ml d'acide acétique et 770 ml d'anhydride acétique.
 30 Après dissolution à 40° C, le mélange a été refroidi à 15° C puis une solution de 170 ml d'acide nitrique dans 180 ml d'acide acétique a été ajoutée lentement.
 Le mélange a été agité 1,5 heure à 40° C puis refroidi à 20° C et versé dans un réacteur contenant 8 litres d'eau et 4 kg de glace.
 Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau puis dissous à chaud dans 500 ml 35 d'acétate d'éthyle.

Les cristaux formés par refroidissement ont été filtrés, lavés à l'acétate d'éthyle glacé et séchés à l'étuve à 50° C.

296 g de 2-méthoxy-4-nitro-5-acétamino benzoate de méthyle ont été obtenus.
(P.F. = 148° C - Rdt = 46 %).

5

2-méthoxy-4-nitro-5-amino benzoate de méthyle.

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, ont été introduits 1400 ml de méthanol et 295 g de 2-méthoxy-4-nitro-5-acétamino benzoate de méthyle puis 33 ml d'acide sulfurique (d = 1,83) ont été ajoutés lentement.

Le mélange a été chauffé au reflux pendant 1,5 heure, puis refroidi à 20° C et versé dans 7 litres d'eau.

Le précipité formé a été filtré, lavé à l'eau et séché à l'étuve à 70° C.
238 g de 2-méthoxy-4-nitro-5-amino benzoate de méthyle ont été obtenus.

(P.F. = 151° C - Rdt = 81 %).

Acide 2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzoïque.

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, ont été introduits 22,6 g de 2-méthoxy-4-nitro-5-amino benzoate de méthyle et, en refroidissant à 5 - 10° C, 40 ml d'acide chlorhydrique (d = 1,18) ont été ajoutés lentement.

La suspension obtenue a été refroidie à 0 - 5° C, puis une solution de 7,6 g de nitrite de sodium dans 25 ml d'eau a été ajoutée goutte à goutte.

Le mélange a été agité 30 minutes à 5° C puis versé par portions dans un mélange contenant 112 ml d'une solution aqueuse à 30% d'éthylsulfure de sodium et 100 ml de chlorure de méthylène, refroidi à 5° C.

Le mélange a été agité 2 heures 30 minutes à la température ambiante puis la phase organique a été séparée et la phase aqueuse extraite deux fois avec 200 ml de chlorure de méthylène.

Les solutions méthyléniques ont été lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide.

L'huile résiduelle et 250 ml d'acide acétique ont été introduits dans un ballon puis 40 ml d'eau oxygénée à 110 volumes ont été versés goutte à goutte.

Le mélange a été chauffé 4 heures à l'ébullition puis refroidi et l'acide acétique a été évaporé sous vide. L'huile résiduelle a été dissoute dans 250 ml de

chlorure de méthylène. La solution a été laissée au repos puis les cristaux formés ont été filtrés et séchés. Ce produit et le résidu de l'évaporation sous vide du chlorure de méthylène ont été dissous dans 400 ml d'éthanol dénaturé puis 67 ml de soude (1N) ont été ajoutés. Le mélange a été agité une heure à la température ambiante puis filtré en présence de noir de carbone. Le filtrat a été acidifié par 8,7 ml d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$) puis l'alcool a été évaporé sous vide. Le résidu a été traité par 600 ml d'eau puis le précipité a été filtré, lavé à l'eau et séché à l'étuve à 50° C.

13,5 g d'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzoïque ont été obtenus.

10 (P.F. = 200° C - Rdt = 47 %).

N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzamide.

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, ont été introduits 11,5 g d'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzoïque, 120 ml de dioxane et 4,04 g de triéthylamine.

15 La solution a été refroidie à 10° C puis 4,34 g de chloroformate d'éthyle ont été ajoutés goutte à goutte.

La suspension a été agitée à la température ambiante puis refroidie à 10° C et 5,4 g de 1-éthyl-2-aminométhyl pyrrolidine ont été ajoutés goutte à goutte.

20 Le mélange a été laissé 1,5 heure à la température ambiante puis le précipité a été filtré et le filtrat évaporé sous vide.

L'huile résiduelle a été dissoute dans 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 5 %.

Le précipité formé par addition de soude a été filtré, lavé à l'eau et séché à 50° C.

25 13,3 g de N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzamide ont été obtenus (P.F. = 173° - 176° C - Rdt = 83 %).

EXEMPLE 2 - N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzamide.

Chlorure de l'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzoïque.

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'un thermomètre ont été introduits 66,5 g d'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzoïque et 185 ml de chlorure de thionyle.

Le mélange a été chauffé au reflux puis refroidi vers 40° C et l'excès de chlourure de thionyle a été évaporé sous vide.

Le résidu a été traité par 535 ml d'éther de pétrole puis la suspension a été filtrée et le résidu lavé à l'éther de pétrole et séché au dessicateur, sous vide.

5 68,9 g de chlorure d'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzoïque ont été obtenus. (P.F. = 158° C - Rdt = 97 %).

N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzamide.

10 Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, ont été introduits 19,2 g de 1-éthyl-2-amino méthyl pyrrolidine et 250 ml de méthyléthylcétone.

Le mélange a été refroidi à 10° C puis 46,1 g de chlorure d'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzoïque ont été ajoutés par portions en maintenant la 15 température entre 10 et 15° C.

Le mélange a été laissé deux heures à la température ambiante puis le précipité a été filtré, lavé et séché à l'étuve à 50° C. Le produit obtenu a été dissous dans 450 ml d'eau. Les cristaux formés par addition de soude ont été essorés, lavés à l'eau et séchés à l'étuve à 50° C.

20 49 g de N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzamide ont été obtenus. (P.F. = 173° - 176° C - Rdt = 82 %).

EXEMPLE 3 - N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-éthylsulfonyl benzamide.

25 Dans un autoclave muni d'un système d'agitation, ont été introduits 20 g de N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-nitro-5-éthylsulfonyl benzamide, 100 ml d'éthanol et 10 g de nickel Raney, puis l'hydrogène sous une pression de 45 kg/cm².

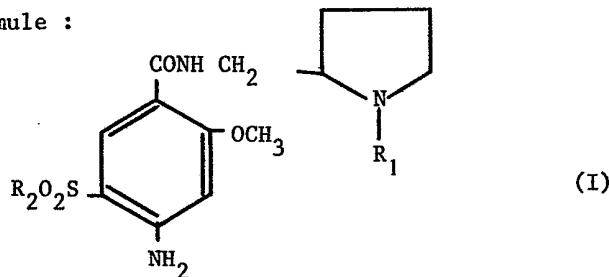
Le mélange a été chauffé quatre heures à 55° C puis refroidi et laissé au repos.

30 Le catalyseur a été filtré, lavé à l'éthanol puis le filtrat a été évaporé. L'huile résiduelle a été dissoute dans 50 ml d'acétone à l'ébullition. Les cristaux formés par refroidissement ont été essorés, lavés à l'acétone et séchés. 14 g de N-(1-éthyl-2-pyrrolidylméthyl)-2-méthoxy-4-amino-5-éthylsulfonyl benzamide ont été obtenus. (P.F. = 130° C - Rdt = 76 %).

REVENDICATIONS

5 1) Nouveau procédé de préparation de dérivés de 4-amino-5-alkylsulfonyl
ortho-anisamides de formule :

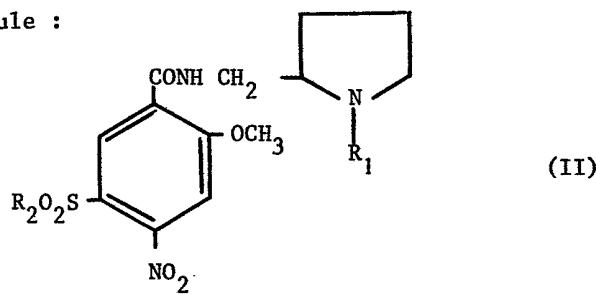
10



dans laquelle R_1 représente un groupe $C_1 - C_3$ alkyle ou allyle et R_2 un groupe $C_1 - C_3$ alkyle,

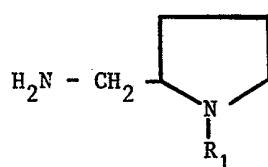
15 caractérisé en ce qu'il consiste à réduire un dérivé de 4-nitro-5-alkylsulfonyl
ortho-anisamide de formule :

20



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment.

25 2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé de
4-nitro-5-alkylsulfonyl ortho-anisamide de formule (II) est préparé à partir
de l'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-amino benzoïque ou l'un de ses esters d'alkyle,
par diazotation, traitement par un alkylsulfure de sodium, oxydation du composé
obtenu puis traitement de l'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-alkylsulfonyl benzoïque ou
30 de l'un de ses dérivés réactifs, par une amine de formule :



35 dans laquelle R_1 est défini comme dans la revendication 1.

3) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'ester de l'acide 2-méthoxy-4-nitro-5-amino benzoïque utilisé est l'ester méthylique préparé par acétylation de l'acide 5-amino salicylique, traitement de l'acide 5-acétamino salicylique par le diméthylsulfate, nitration du 2-méthoxy-5-acétamino benzoate de méthyle et hydrolyse du 2-méthoxy-4-nitro-5-acétamino benzoate de méthyle.

4) Nouveaux composés nécessaires à la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 1, constitués par les dérivés de 4-nitro-5-alkylsulfonyl ortho-anisamides de formule (II).