



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 647 504 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 207/09**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 1659/81

⑳ Date de dépôt: 11.03.1981

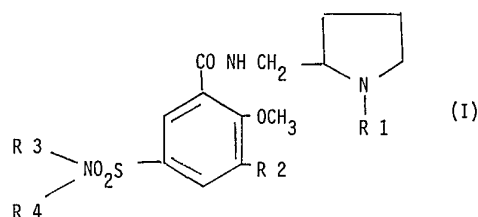
㉔ Priorité(s): 12.03.1980 FR 80 05533

㉔ Brevet délivré le: 31.01.1985

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.01.1985⑦③ Titulaire(s):
Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France, Paris 7e (FR)⑦② Inventeur(s):
Acher, Jacques, Itteville (FR)
Monier, Jean-Claude, Lardy (FR)⑦④ Mandataire:
Bovard AG, Bern 25

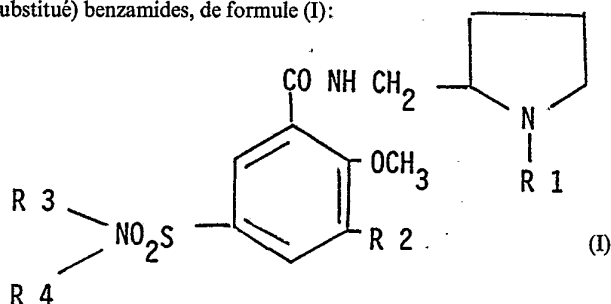
⑤④ Procédé de préparation de N-(1-alkyl (ou allyl)-2-pyrrolidinylméthyl)2-méthoxy (ou 2,3-diméthoxy)-5-sulfamoyl (ou sulfamoyl substitué) benzamides.

⑤⑦ Les composés de formule I, dans laquelle les différents substituants ont la définition de la revendication 1, sont obtenus par un procédé plus simple par rapport aux procédés de l'art connu à partir de l'acide 2-méthoxy (ou 2,3-diméthoxy) 5-chlorosulfonyl benzoïque. Certains des composés obtenus sont des agents antiémétiques et tranquillisants.



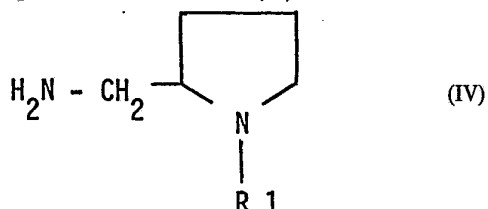
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de N-[1-alkyl (ou allyl) 2-pyrrolidinylméthyl] 2-méthoxy (ou 2,3-diméthoxy) 5-sulfamoyl (ou sulfamoyl substitué) benzamides, de formule (I):



dans laquelle:

R 1 représente un groupe C₁₋₄-alkyle ou -allyle,
R 2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy,
R 3 et R 4 représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes C₁₋₄-alkyle,
qui consiste à traiter l'acide 2-méthoxy (ou 2,3-diméthoxy) 5-chlorosulfonylbenzoïque par le chlorure de thionyle, à amidifier le composé obtenu par une amine de formule (IV):



dans laquelle R 1 est défini comme précédemment,
puis à traiter le composé obtenu par une amine de formule (V):



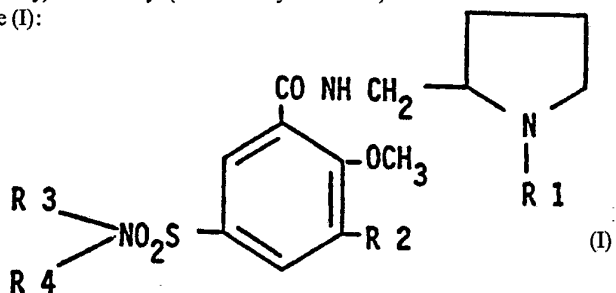
dans laquelle R 3 et R 4 sont définis comme précédemment.

2. Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel l'acide de départ est l'acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque, l'amine de formule (IV) est la 1-allyl 2-aminométhylpyrrolidine et l'amine de formule (V) est l'ammoniaque.

3. Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel l'acide de départ est l'acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque, l'amine de formule (IV) est la 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine et l'amine de formule (V) est la méthylamine.

4. Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel l'acide de départ est l'acide 2-méthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque, l'amine de formule (IV) est la 1-éthyl 2-aminométhylpyrrolidine et l'amine de formule (V) est l'ammoniaque.

La présente invention concerne un procédé de préparation de N-[1-alkyl (ou allyl) 2-pyrrolidinylméthyl] 2-méthoxy (ou 2,3-diméthoxy) 5-sulfamoyl (ou sulfamoyl substitué) benzamides de formule (I):



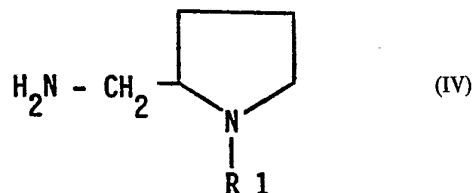
2

dans laquelle:

R 1 représente un groupe C₁₋₄-alkyle ou -allyle,
R 2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy,
R 3 et R 4 représentent des atomes d'hydrogène ou des groupes C₁₋₄-alkyle.

Certains composés de formule (I) sont connus, d'après le brevet français N° 5916 M, comme agents antiémétiques et tranquillisants.

Le procédé de l'invention à traiter l'acide 2-méthoxy (ou 2,3-diméthoxy) 5-chlorosulfonylbenzoïque par le chlorure de thionyle, à amidifier le composé obtenu par une amine de formule (IV):

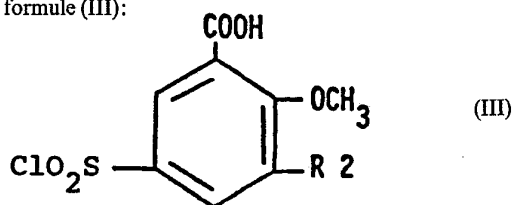


dans laquelle R 1 est défini comme précédemment,
puis à traiter le composé obtenu par une amine de formule (V):



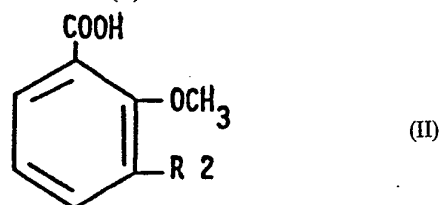
dans laquelle R 3 et R 4 sont définis comme précédemment.

Ce nouveau procédé présente, par rapport aux procédés de l'art connu, l'avantage d'une simplification de mise en œuvre puisque les composés de formule (I) sont obtenus en une seule étape à partir de l'acide 2-méthoxy (ou 2,3-diméthoxy) 5-chlorosulfonylbenzoïque qui répond à la formule (III):



dans laquelle R 2 est défini comme précédemment.

Ce composé de départ peut être obtenu par réaction d'un acide benzoïque substitué de formule (II):



avec la chlorhydrique sulfurique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans cependant la limiter.

Exemple I:

N-(1-allyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-sulfamoylbenzamide

Stade I: Acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 1620 cm³ de chlorhydrique sulfurique ont été introduits, puis 146 g d'acide 2,3-diméthoxybenzoïque ont été ajoutés par portions en maintenant la température entre 10 et 15° C.

Après avoir laissé remonter la température, le mélange a été agité pendant 4 h entre 22 et 28° C, puis maintenu à la température ambiante.

La solution a ensuite été versée goutte à goutte dans un ballon contenant 6 kg de glace pilée, refroidi extérieurement de façon à maintenir la température entre 0 et 5° C. Le précipité formé a été essoré, lavé à l'eau et séché à l'air.

207 g d'acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque ont été obtenus (p.f. = 155-156° C - Rdt = 92%).

Stade II: N-(1-allyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-sulfamoylbenzamide

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome ont été introduits 66 g d'acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque (contenant 25 g d'eau) et 200 ml de 1,2-dichloroéthane, puis 238 g de chlorure de thionyle ont été versés lentement. A la fin du dégagement gazeux, le mélange a été chauffé au reflux pendant 2 h, puis refroidi, et le solvant a été évaporé sous vide.

Le résidu a été dissous dans 200 ml de méthyléthylcétone, puis la solution obtenue, refroidie vers 0-5° C, a été versée goutte à goutte dans une solution de 21 g de 1-allyl 2-aminométhylpyrrolidine dans 50 ml de méthyléthylcétone et 50 ml d'eau.

En fin de réaction, le mélange a été agité 45 min à la température ambiante, puis refroidi vers 0-5° C. Après addition de 120 ml d'ammoniaque (d = 0,90), le mélange a été agité 1 h à la température ambiante, puis le solvant organique a été évaporé sous vide et le résidu traité par de l'acide chlorhydrique (d = 1,18).

Après addition de noir de carbone, la solution a été filtrée puis le filtrat traité par 50 ml d'ammoniaque. Le précipité formé a été extrait trois fois avec 200 ml de chlorure de méthylène, puis la solution organique a été lavée trois fois avec 200 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu huileux obtenu a été dissous dans 150 ml d'isopropanol, puis la solution maintenue à la température ambiante.

Les cristaux formés ont été essorés, lavés à l'isopropanol et séchés à l'étuve à 50° C.

20 g de N-(1-allyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-sulfamoylbenzamide ont été obtenus (Rdt = 36% - p.f. = 130-131° C).

Exemple II:

N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome ont été introduits 83 g d'acide 2,3-diméthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque (contenant 25 g d'eau) et 200 ml de dichloroéthane, puis 228 g de chlorure de thionyle ont été ajoutés goutte à goutte.

Le mélange a ensuite été chauffé au reflux pendant 2 h, puis le solvant a été évaporé sous vide.

Le résidu a été dissous dans 200 ml de méthyléthylcétone, puis la solution obtenue, refroidie vers 0-5° C, a été versée goutte à goutte dans une solution de 22,8 g de 1-méthyl 2-aminométhylpyrrolidine dans 50 ml de méthyléthylcétone et 50 ml d'eau.

Le bain réfrigérant a été retiré, le mélange laissé à réagir pendant 45 min, puis refroidi à nouveau vers 0-5° C.

Après addition de 62 g d'une solution aqueuse de méthylamine à 40%, le bain réfrigérant a été retiré, puis le solvant distillé sous vide.

La suspension résiduelle a été traitée par 200 ml d'eau et de l'acide chlorhydrique (d = 1,18) jusqu'à pH = 1. Le précipité formé a été filtré en présence de noir de carbone, puis le filtrat traité par de l'ammoniaque (d = 0,90). La suspension obtenue a été extraite trois fois avec 200 ml de chlorure de méthylène, puis la solution organique a été lavée trois fois avec 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu a été dissous dans 200 ml d'isopropanol bouillant, puis la solution obtenue a été filtrée à chaud en présence de noir de carbone.

Le précipité formé par refroidissement a été essoré, lavé à l'isopropanol glacé, puis séché à l'étuve à 50° C. 23,8 g de N-(1-méthyl 2-

pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide ont été obtenus (Rdt = 31% - p.f. = 118° C).

Exemple III:

N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-sulfamoylbenzamide

Stade I: Acide 2-méthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque

Dans un ballon muni d'un agitateur et d'un thermomètre ont été introduits 700 g de chlorhydrate sulfurique refroidie à 10° C, puis 152 g d'acide 2-méthoxybenzoïque ont été ajoutés par portions, en maintenant la température entre 10 et 15° C.

Le mélange a été chauffé progressivement jusqu'à 55° C pendant 3 ½ h, puis refroidi et versé lentement sur 2 kg de glace.

Le précipité formé a été essoré, lavé, puis séché à la température ambiante.

203 g d'acide 2-méthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque ont été obtenus (Rdt = 81% - p.f. = 147-148° C).

Stade II: N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-sulfamoylbenzamide

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'un thermomètre ont été introduits 25 g d'acide 2-méthoxy 5-chlorosulfonylbenzoïque, 100 ml de dichloroéthane et 19,2 g de chlorure de thionyle. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 1 ½ h, puis refroidi, et le solvant a été évaporé sous vide.

Le résidu a été dissous dans la méthyléthylcétone, puis la solution obtenue a été refroidie à 0° C. Une solution de 12,8 g de 1-éthyl 2-aminométhylpyrrolidine dans 30 ml d'eau a été versée goutte à goutte, puis le bain réfrigérant a été retiré et le mélange agité jusqu'à ce que la température atteigne 15° C.

60 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 30% ont été ajoutés en maintenant la température à 15° C.

Le mélange a été laissé au repos, puis le précipité formé a été filtré, lavé à l'eau puis au chlorure de méthylène, et séché à l'étuve à 60° C.

13,7 g de N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-sulfamoylbenzamide ont été obtenus (Rdt = 40,2% - p.f. = 176° C).

Selon le procédé décrit dans les exemples précédents, les composés suivants ont été préparés:

— N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-sulfamoylbenzamide (p.f. = 214-215° C)

— N-(1-propyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-sulfamoylbenzamide (p.f. = 174° C)

— N-(1-butyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-sulfamoylbenzamide (p.f. = 129-130° C)

— N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide (p.f. = 118-119° C)

— N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-éthylsulfamoylbenzamide (p.f. = 129-130° C)

— N-(1-éthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-sulfamoylbenzamide (p.f. = 144° C)

— N-(1-allyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-sulfamoylbenzamide (p.f. = 151-152° C)

— N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2-méthoxy 5-diméthylsulfamoylbenzamide (p.f. = 109-110° C)

— N-(1-propyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-méthylsulfamoylbenzamide (p.f. = 111-112° C)

— N-(1-méthyl 2-pyrrolidinylméthyl) 2,3-diméthoxy 5-sulfamoylbenzamide (p.f. = 175-178° C)