



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 143/80  
A 61 K 31/18

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



**FASCICULE DU BREVET** A5

(11)

**627 446**

(21) Numéro de la demande: 472/78

(73) Titulaire(s):  
Debiopharm S.A., Lausanne

(22) Date de dépôt: 17.01.1978

(72) Inventeur(s):  
William Paul Purcell, Memphis/TN (US)  
Harlie A. Parish, jun., Louisville/KY (US)

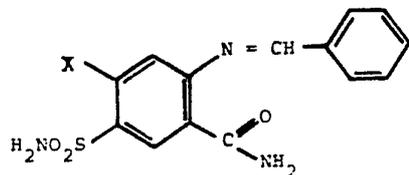
(24) Brevet délivré le: 15.01.1982

(45) Fascicule du brevet  
publié le: 15.01.1982

(74) Mandataire:  
Kirker & Cie, Genève

(54) Nouveaux dérivés de la benzamide.

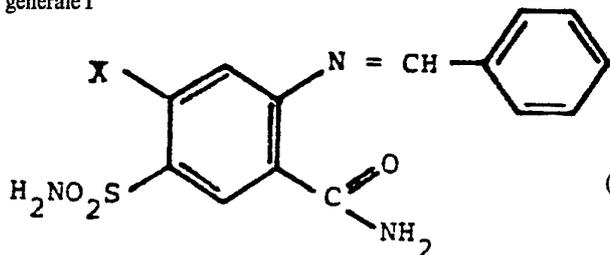
(57) Les dérivés de la benzamide de formule générale



dans laquelle X représente un atome d'halogène, et les sels de potassium de ces dérivés, sont des diurétiques et hypotenseurs et ils abaissent les fonctions angiotensine et rénine, avec action prolongée.

## REVENDEICATIONS

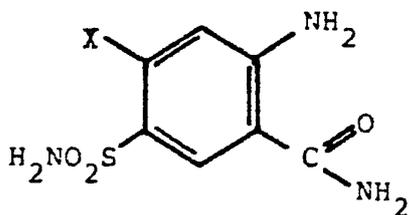
1. Dérivés du benzamide thérapeutiquement actifs, de formule générale I



dans laquelle X représente un atome d'halogène, et ses sels de potassium.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente un atome de chlore.

3. Procédé de fabrication d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale II



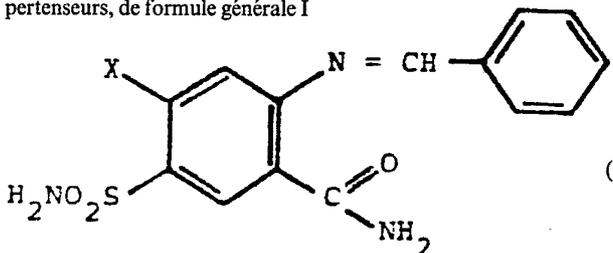
dans laquelle X représente un atome d'halogène, avec du benzaldéhyde.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence de  $ZnCl_2$ , de préférence dans du toluène.

5. Médicament, comprenant un support galénique et une quantité pharmaceutiquement active d'un composé selon la revendication 1.

6. Médicament selon la revendication 5, comprenant un composé selon la revendication 2.

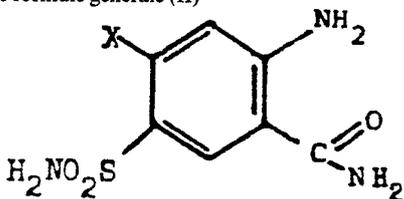
La présente invention concerne de nouveaux dérivés du benzamide thérapeutiquement actifs, notamment diurétiques et antihypertenseurs, de formule générale I



dans laquelle X représente un atome d'halogène, notamment de chlore, et les sels de potassium de ces dérivés.

Dans la publication «USAN Cumulative List», vol. NS 8, No 9 (septembre 1968), p. 511, le composé N'-allyl-4-chloro-6-[(3-hydroxy-2-butylidène)amino]-m-benzènedisulfonamide est divulgué comme étant doué de propriétés diurétiques. Toutefois, une activité antihypertensive n'est pas mentionnée.

On peut préparer les composés de l'invention en faisant réagir un composé de formule générale (II)



dans laquelle X représente un atome d'halogène, avec du benzaldéhyde. Cette réaction se fait de préférence en présence de chlorure de zinc, dans un solvant tel que le toluène, à une température élevée ne dépassant pas  $175^{\circ}C$ .

5 Les nouveaux dérivés peuvent exister sous forme de sels alcalins, par exemple sous forme de sel de potassium prenant la place d'un atome d'hydrogène du groupe sulfamoylé.

Exemple 1:

a) On chauffe à reflux 2,8 g de 2-amino-4-chloro-5-sulfamoylbenzamide dans 125 ml de toluène et 45 ml de diméthylformamide comme solvant, ainsi que 1,7 g de chlorure de zinc et 5 ml de benzaldéhyde. On chauffe la solution à reflux pendant 5 h et, pendant ce temps, on sépare l'eau formée au cours de la réaction au moyen d'un séparateur d'eau raccordé entre le condenseur à reflux et le récipient réactionnel. Après 5 h, on chasse le solvant par distillation sous vide et on ajoute 20 ml d'éthanol au résidu huileux brun. Après repos pendant 1 nuit, on récolte 3,3 g de produit brut. La recristallisation dans un mélange 50/50 d'éthanol/eau donne 2,4 g (64%) de 2-N-(benzylidénamino)-4-chloro-5-sulfamoylbenzamide qui fond à  $220-230^{\circ}C$  et se solidifie à  $260-280^{\circ}C$ , selon la vitesse de chauffage.

b) On ajoute 0,5 g de ce produit à 4,7 ml d'éthanol absolu contenant 0,017 g/ml d'hydroxyde de potassium. On évapore à sec la solution sous vide pour obtenir 0,4 g du sel de potassium du 2-N-(benzylidénamino)-4-chloro-5-sulfamoylbenzamide.

Le spectre IR du produit obtenu selon a ci-dessus présente un maximum à  $1620\text{ cm}^{-1}$  pour le groupe  $-N=CH-$ , tandis que le spectre UV présente un maximum à 279 nm. Le spectre NMR présente des adsorptions à 5,7 ppm (1 proton), 6,6 ppm (1 proton), 7,3 ppm (5 protons) et 8,2 ppm (1 proton).

Exemple 2:

2-acétamido-4-fluorotoluène (2)

A un mélange chaud ( $35^{\circ}C$ ), agité, de 90,0 g (0,719 mol) de 2-amino-4-fluorotoluène (1) dans 513 ml d'eau, on a ajouté en une portion 139 ml (150,4 g, 1,473 mol) d'anhydride acétique. La température est montée à  $73^{\circ}C$  et un solide s'est séparé (par précipitation). Le mélange fut refroidi jusqu'à température ambiante et le solide fut récupéré dans un filtre, lavé avec de l'eau (525 ml), puis séché *in vacuo* à  $80^{\circ}C$ . Rendement 115,7 g (96,2%); P.F.  $127-128^{\circ}C$ . La matière était encore transformable.

2-acétamido-4-fluoro-5-sulfamoyltoluène (4)

A 190 ml (340,1 g, 2,920 mol) d'acide chlorosulfonique, maintenu entre 0 et  $20^{\circ}C$  avec un bain de glace-acétone à sec, on a ajouté par portion 95,7 g (0,572 mol) de 2-acétamido-4-fluorotoluène (2). Le bain fut retiré et 31,7 g (0,543 mol) de chlorure de sodium furent ajoutés lentement. On a noté un important moussage de chlorure d'hydrogène. La réaction ne parut pas être exothermique. Le mélange fut chauffé lentement jusqu'à atteindre  $50^{\circ}C$  et maintenu à cette température pendant 3,75 h. Le mélange chaud fut versé dans un mélange bien agité de 600 ml d'eau et de 400 g de glace.

Attention: l'acide chlorosulfonique réagit vigoureusement avec l'eau. Le solide qui se sépara fut récupéré dans un filtre, lavé avec de l'eau (500 ml), puis utilisé dans la réaction suivante.

Le 2-acétamido-4-fluoro-5-chlorosulfonyltoluène (3) mouillé fut chauffé dans 650 ml d'hydroxyde d'ammoniaque concentré jusqu'à atteindre  $50^{\circ}C$ . La solution résultante fut refroidie et extraite avec de l'acétate d'éthyle ( $10 \times 1000\text{ ml}$ ). Les extraits furent combinés et concentrés *in vacuo* pour donner un solide. Celui-ci fut purifié en dissolvant le solide dans 350 ml d'une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium, en filtrant ce mélange, en acidifiant le filtrat avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité qui s'est séparé fut récupéré puis séché. Rendement 32,9 g (23,4%); P.F.  $205-207^{\circ}C$  (littérature: P.F.  $206-208^{\circ}C$ ).

#### 4-fluoro-5-acide sulfamylanthranilyque (6)

Un mélange de 25,0 g (0,102 mol) de sulfonamide purifié (4), 36,7 g de sulfate de magnésium, d'heptahydrate et de 560 ml d'eau fut agité et chauffé jusqu'à 80°C. Du permanganate de potassium (48,1 g) fut ajouté par portion, maintenant la température entre 80 et 85°C. Le mélange fut porté à 90°C pendant 4 h, filtré à chaud, et le gâteau (aggloméré) de dioxyde de manganèse fut lavé à l'eau. Le filtrat fut acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré et le précipité de composé 5 fut récupéré.

Le composé mouillé 5 de la réaction ci-dessus et 4,0 g obtenus auparavant furent chauffés à reflux pendant 3 h dans 215 ml d'hydroxyde de sodium 3N. Le mélange de réaction fut filtré et le filtrat fut acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le solide qui se sépara fut récupéré dans un filtre, lavé à l'eau, puis séché *in vacuo* à 80°C. Rendement 20,1 g (70,5%).

#### Méthyle 2-amino-4-fluoro-5-sulfamylbenzoate (7)

Un ballon à réaction, contenant 7,2 g (0,0307 mol) de 4-fluoro-5-acide sulfamylanthranilyque (6) dans 125 ml de méthanol et 10 ml d'acide sulfurique concentré, fut attaché à un appareil Soxhlet contenant des tamis moléculaires 4A immergés dans du méthanol (25 ml). Après 48 h de reflux, la solution fut versée dans de l'eau froide (500 ml) contenant 25 g de carbonate de potassium. Le solide qui se sépara fut récupéré dans un filtre et séché *in vacuo* à 80°C. Rendement 5,6 g (73,7%); P.F. 209-211°C.

#### 2-amino-4-fluoro-5-sulfamylbenzamide (8)

Un mélange de 4,8 g (0,0193 mol) de méthyl 2-amino-4-fluoro-5-sulfamylbenzoate (7) dans 75 ml d'hydroxyde d'ammoniaque concentré fut porté à 50°C pour obtenir une solution complète. La solution fut refroidie et ramenée à température ambiante, diluée avec une nouvelle solution de 75 ml d'hydroxyde d'ammoniaque concentré, et on la laissa reposer pendant 65 h. Elle fut extraite avec l'éthyle acétate (1 × 250 ml; 4 × 500 ml) et les extraits furent combinés, séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrés *in vacuo* pour donner un solide. Celui-ci fut trituré avec 25 ml d'acétate d'éthyle pour donner 2,7 g (60,0%) de produit pur (8).

L'acide anthranilyque (6) fut récupéré en acidifiant la couche d'hydroxyde d'ammoniaque avec de l'acide chlorhydrique concentré; récupéré 0,8 g d'acide (6).

#### 2-N-(benzylidénamino)-4-fluoro-5-sulfamylbenzamide (9)

Un mélange de 5,4 g (0,0232 mol) de l'amide (8), de 3,5 ml de benzaldéhyde et de 3,2 g de chlorure de zing dans 75 ml de toluène et 30 ml de N,N-diméthylformamide fut chauffé à reflux avec enlèvement de l'eau pendant 26 h. Le solvant fut retiré *in vacuo* et le résidu marron, huileux, fut dissous dans 25 ml d'une solution aqueuse à 75% d'éthanol puis chauffé à reflux pendant 15 min. La solution fut refroidie tout en étant agitée toute la nuit et le solide qui se sépara était analytiquement pur. Rendement 3,2 g (43,2%); P.F. 223-243°C avec resolidification.

De la matière supplémentaire fut obtenue en concentrant la liqueur mère avec 20 g de colloïde de silice et en le plaçant au-dessus d'une colonne de colloïde de silice (35 cm × 4 cm). L'élution se fit avec du dichlorométhane (450 ml), un mélange de dichlorométhane/éthylacétate (1/1) (1050 ml), puis de l'acétate d'éthyle (600 ml). Des fractions (de 75 ml chacune) contenant du produit, selon détermination chromatographique d'une couche mince, furent combinés, concentrés *in vacuo*, puis dissous dans 60 ml d'éthanol et dilués avec 45 ml d'eau. Le solide qui se sépara fut récupéré et séché. Rendement 1,4 g (18,9%).

Les composés selon l'invention sont des diurétiques et antihypertenseurs, ils ont en plus une action antagoniste de l'angiotensine et de la rénine. L'action de ces composés est prolongée dans le temps, de sorte que leur action reste efficace pendant une durée de 6 à 12 h selon les doses. Leur toxicité aiguë DL50 est inférieure à 2,4 g/kg *per os* et 3,0 g/kg par voie intrapéritonéale chez la souris, tandis que la dose efficace DE50 est d'environ 0,13 mg/kg. Pour le traitement chez l'homme, on utilisera des doses de 10 à 60 mg/j en une ou plusieurs doses.

Les composés selon l'invention peuvent être administrés sous n'importe quelle forme galénique, par exemple sous forme de comprimés, capsules, gélules, suppositoires, solutions intraveineuses ou intramusculaires.