

S/Ref.: 6.30.5528B(X)

N/Ref.: O.G. 27.245.-MY.

416231



PATENTE DE INVENCION 416231

FE. 11. 12. 75

Int. Cl. C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO BENZAMIDA HETEROCICLICO"

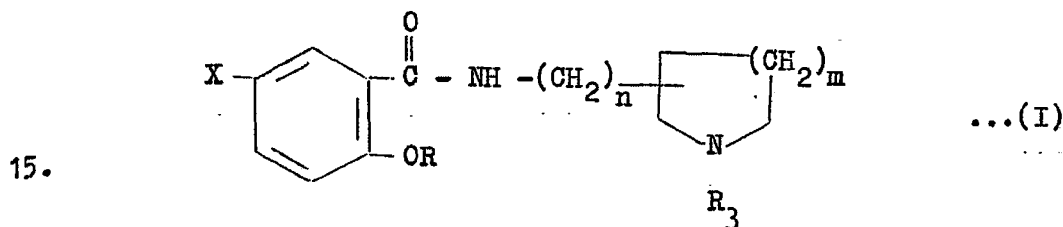
Solicitante: La compañía canadiense: DELMAR CHEMICALS LIMITED,
con domicilio en: 9321 Airlie Street, VILLE
LASALLE, QUEBEC (Canadá).-

Inventores: Dr. Ctirad Podesva, canadiense;
Dr. William T. Scott, británico;
Mrs. Milada M. Navratil, checoeslovaca.

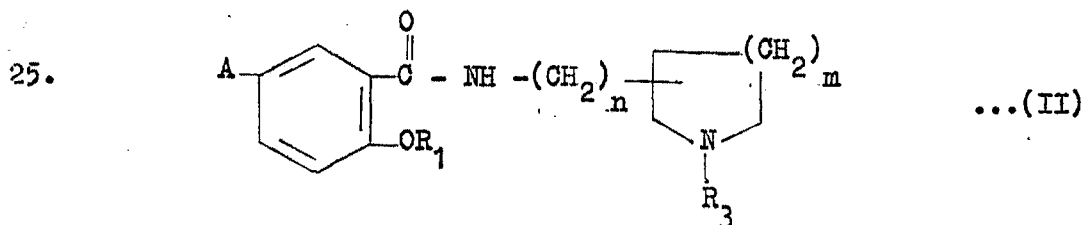


La presente invención se relaciona en general con procedimientos de producción de ciertos compuestos benzamidas heterocíclicos conocidos biológicamente activos, en los que se utiliza una nueva clase de compuestos. Más particularmente,

5. esta invención se relaciona con procedimientos de producción de ciertos compuestos benzamidas heterocíclicos conocidos biológicamente activos, en los que se utiliza una nueva clase de compuestos. Más particularmente aún, se relaciona con procedimientos para producir compuestos benzamidas heterocíclicos de la siguiente fórmula general:
- 10.



- en la que X representa un grupo sulfamoilo, alquil-sulfamoilo N-inferior ó N,N-di(alquil inferior)sulfamoilo; R representa un grupo alquilo inferior; R₃ representa un grupo alquilo inferior; n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2. Estos procedimientos son nuevos y ventajosos, en el sentido de que se desarrollan a través de una nueva clase de compuestos que son compuestos benzamidas heterocíclicos de fórmula general:
- 20.



30.



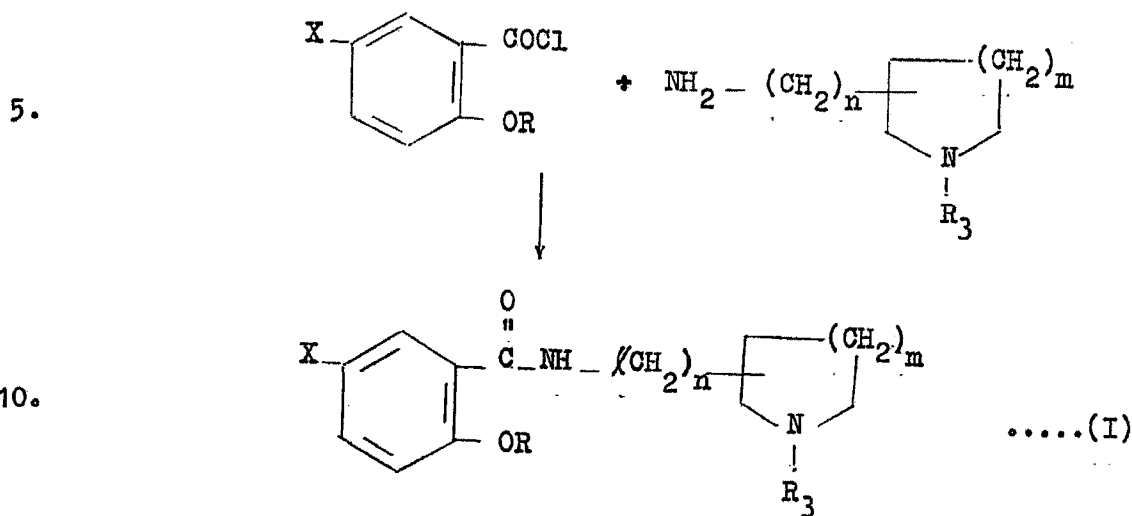
416231 - 3 -

en la que R_3 , n y m tienen el mismo significado que en la anterior fórmula I; R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo clorosulfonilo. Los compuestos representativos de la anterior fórmula II son biológicamente activos y pueden convertirse todos ellos fácilmente mediante procedimientos convenientes en las benzamidas heterocíclicas de la anterior fórmula I.

Descripción de la técnica anterior

10. Las benzamidas heterocíclicas de la anterior fórmula I se describen en general en la patente canadiense nº 801.043, expedida en diciembre de 1968, y en la B.S.M. francesa nº 5916, expedida en enero de 1966. En las citadas patentes, tales compuestos benzamidas heterocíclicos se describen como biológicamente activos y se muestran dotados de utilidad como antieméticos y en el tratamiento de enfermedades mentales. Probablemente el mejor conocido de tales compuestos en la actualidad sea la 1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamido-metil)pirrolidina, o bien N-((1-etil-2-pirrolidinil)metil)-5-sulfamoil-o-anisamida, comúnmente denominada sulpirida, que se emplea en quimioterapia como antidepresivo, antipirético y antiemético y más generalmente como regulador del sistema digestivo.
- 15.
- 20.

25. Las patentes antes mencionadas enseñan la preparación de los compuestos benzamidas heterocíclicos de fórmula I mediante reacción de un adecuado ácido benzoico 2-alcoxi-5-sustituido, en forma de derivado reactivo, por ejemplo el cloruro ácido, con la adecuada amina heterocíclica preformada. Este procedimiento de la técnica anterior se ilustra seguidamente:
- 30.



15. donde R, R₃, X, n y m tienen el mismo significado que anteriormente. Para mostrar un ejemplo específico, en la preparación de 1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)pirrolidina, es decir, sulpirida, de acuerdo con la enseñanza de la anterior técnica arriba expuesta, se reacciona 1-etil-2-amino-etilpirrolidina con cloruro de 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoílo.

20. La preparación de los compuestos del ácido benzoico 2,5-disustituido, tal como por ejemplo el ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico, se describe en las patentes francesas números 1.524.388 y 1.525.352, expedidas en marzo y abril de 1967, respectivamente. En la primera patente, los compuestos

25. se preparan a partir de un alcoxi-benceno, tal como metoxibenceno (anisol) mediante una secuencia de reacciones en seis operaciones, que implican la clorosulfonación para dar un cloruro p-alcoxi-benceno-sulfonilo, la nitración para dar cloruro de 3-nitro-4-alcoxi-benceno-sulfonilo, la aminación para dar

30. 2-nitro-4-sulfamoil-alcoxi-benceno, la reducción del grupo

416231

- 5 -



5. nitro para dar el correspondiente 2-amino-4-sulfamoil-alcoxi-benceno y la conversión del grupo amino en un grupo ácido carboxílico con formación del deseado ácido 2-alcoxi-5-sulfamoil-benzoico mediante una reacción Sandmeyer convencional en dos fases, que implica la conversión inicial del grupo amino en un grupo ciano, seguida de hidrolisis del grupo ciano. La producción total del ácido 2-alcoxi-5-sulfamoil-benzoico, tal como se indica en la citada patente, es del orden del 14%.
10. De acuerdo con la patente francesa nº 1.525.352, el deseado ácido 2-alcoxi-5-sulfamoil-benzoico se prepara a partir de un o-nitrofenol en una secuencia de reacciones en seis fases, que implican una alquilación para dar el correspondiente o-nitro-alcoxifenol, una clorosulfonación para dar sulfonil-cloruro 3-nitro-4-alcoxi-bencénico, una aminación para dar 2-nitro-4-sulfamoil-alcoxi-benceno, una reducción del grupo nitro para dar el correspondiente 2-amino-4-sulfamoil-alcoxi-benceno y una conversión del grupo amino en un grupo ácido carboxílico con formación del deseado ácido 2-alcoxi-5-sulfamoil-benzoico, de nuevo mediante una reacción Sandmeyer convencional en dos fases, que implica una conversión inicial del grupo amino en un grupo ciano, seguida de hidrolisis del grupo ciano. No se indica ninguna producción en la patente para la clorosulfonación de la segunda operación, pero, aun suponiendo un rendimiento del 100% para esta operación, la producción total sería solamente del orden del 10%.
- 15.
- 20.
- 25.
30. En ambos casos, el ácido 2-alcoxi-5-sulfamoil-benzoico así obtenido ha de convertirse (como se describe en la referida patente canadiense y en la B.S.M. francesa) en el cloruro ácido (u otro derivado reactivo) que seguidamente se reacciona con el compuesto heterocíclico preformado para dar el deseado

416231

- 6 -

23



compuesto benzamida heterocíclico. Aunque no se ofrece ningún dato sobre producción en las patentes canadiense o francesa, se desprende de lo que antecede que la producción total del compuesto benzamida heterocíclico por las dos rutas de preparación no puede ser superior al 14% y probablemente es inferior al 10%.

5.

En resumen, estos procedimientos de la técnica anterior para la preparación de los compuestos benzamidas heterocíclicos de fórmula I implican, como aspectos esenciales, la formación del ácido benzoico adecuadamente sustituido, por ejemplo el ácido 2-alcoxi-5-sulfamoil-benzoico, su conversión en un derivado reactivo, convenientemente el cloruro ácido, y la condensación del derivado ácido benzoico reactivo, que contiene todos los sustitutivos adecuados en el anillo bencénico, con la adecuada amina heterocíclica. En conjunto, en estos procedimientos de la técnica anterior se hallan implicadas ocho operaciones de reacción individuales.

10.

15.

20.

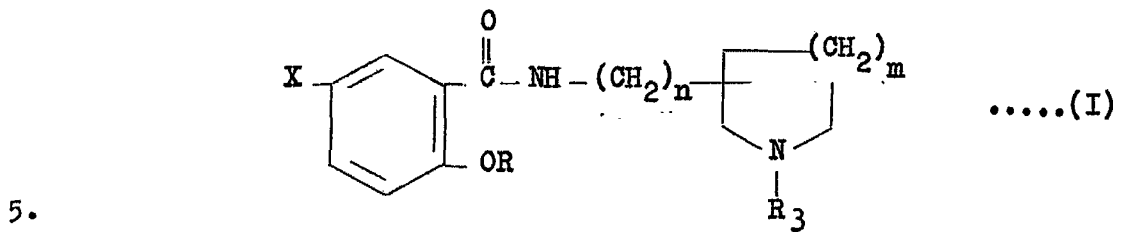
25.

Hemos descubierto ahora que los conocidos compuestos benzamidas heterocíclicos de fórmula general I pueden producirse mediante procedimientos altamente ventajosos que incluyen en conjunto sólo tres o cuatro operaciones de reacción individuales, en comparación con los procedimientos de ocho operaciones de la técnica anterior, y que tienen por resultado unos buenos rendimientos en cuanto a los compuestos deseados, especialmente la 1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoil-benzamidometil)pirrolidina (sulpirida).

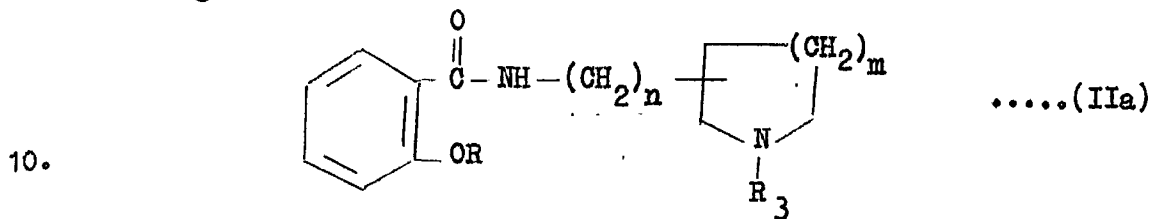
De acuerdo con la presente invención, en uno de sus aspectos, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico de fórmula general:

30.

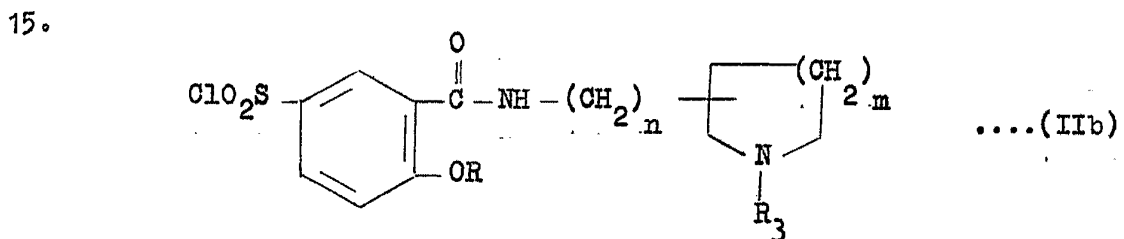
416231 - 7 -



que comprende la clorosulfonación de un compuesto de fórmula general:



para dar el correspondiente compuesto 5-clorosulfonilo de fórmula general:



20. en cuyas fórmulas I, IIa y IIb, R, R₃, X, n y m tienen el mismo significado que anteriormente; seguidamente el compuesto 5-clorosulfonilo de fórmula IIb, que puede ser o no aislado, según se desee, se convierte en un compuesto de fórmula I mediante amonólisis con amoníaco o aminólisis con una amina

25. primaria o secundaria, para dar el compuesto 5-sulfamoilo, 5-N-alquil inferior-sulfamoilo ó N,N-di(alquil inferior)sulfamoilo, respectivamente. El compuesto de fórmula I así obtenido puede convertirse luego en un N-óxido o una sal de adición ácida o amónica cuaternaria.

30. Los compuestos benzamidas heterocíclicos de la ante-

416231

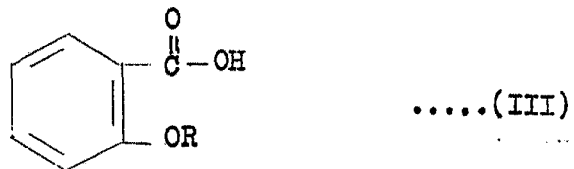
- 8 -



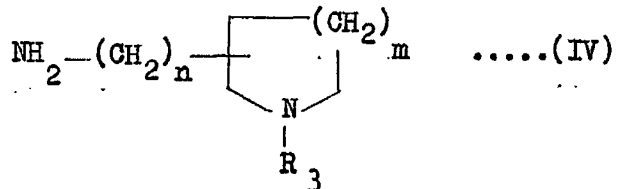
5. Por fórmula II son nuevos compuestos que se describen más detalladamente y se reivindican, junto con los procedimientos para su preparación, en la memoria de nuestra solicitud de patente en España, depositada al mismo tiempo que la presente, con un número inmediatamente anterior al de la presente solicitud.

Por ejemplo, los compuestos 5-insustituídos de fórmula IIIa pueden prepararse convenientemente mediante amidación de un compuesto ácido benzoico de fórmula general:

10.



15. realizada por reacción del compuesto ácido benzoico o de un derivado reactivo del mismo con una amina heterocíclica de fórmula general:



20.

25. en la que R, R₃, n y m tienen el mismo significado que anteriormente, en presencia de un agente de condensación, tal como tetracloruro de silicio y N,N-diciclohexilcarbodiimida. Los correspondientes compuestos 5-clorosulfonilos de fórmula IIb pueden obtenerse por clorosulfonación de los compuestos 5-insustituídos.

30. En consecuencia, esta invención, en otro de sus aspectos, proporciona un procedimiento de preparación de las deseadas benzamidas heterocíclicas de la anterior fórmula general I, que incluye:

416231

- 9 -

23

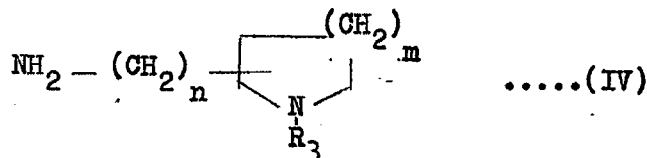


- A. La amidación de un compuesto ácido 2-alcoxi-benzoico de fórmula III mediante reacción con una amina heterocíclica de fórmula IV, para dar un compuesto benzamida heterocíclico de fórmula IIa;
5. B. La clorosulfonación del compuesto benzamida heterocíclico para dar el correspondiente compuesto 5-clorosulfonilo de fórmula IIb; y
- C. La amonólisis o aminólisis del compuesto 5-clorosulfonilo mediante reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria, para dar el correspondiente compuesto 5-sulfamoilo, N-alkil inferior-sulfamoilo ó N,N-di(alkil inferior)-sulfamoilo, respectivamente, de fórmula I.
- 10.

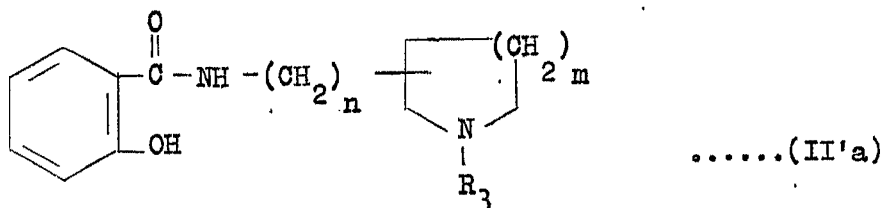
- En un procedimiento variante de preparación de los compuestos 5-insustituídos de fórmula II, se reacciona un compuesto ácido benzoico de fórmula general:
- 15.



20. en forma del ácido libre o derivado reactivo del mismo, con una amina heterocíclica de fórmula general:



25. para dar un compuesto benzamida heterocíclico de fórmula general:



30.



que se alquila luego en la posición 2 para dar el correspondiente compuesto 2-alcoxi inferior de fórmula IIIa.

Por consiguiente, esta invención, en otro de sus aspectos, proporciona un procedimiento de preparación de las

5. deseadas benzamidas heterocíclicas de la anterior fórmula I, que incluye:

A. La amidación del ácido 2-hidroxi-benzoico de fórmula III' mediante reacción del ácido libre o derivado reactivo del mismo con una amina heterocíclica de fórmula IV,

10. para dar un compuesto benzamida heterocíclico de fórmula IIIa';

B. La alquilación del compuesto de fórmula IIIa' con conversión del grupo hidroxilo en un grupo alcoxilo inferior para dar un compuesto de fórmula IIIa;

C. La clorosulfonación del compuesto benzamida heterocíclico de fórmula IIIa para dar el correspondiente compuesto 5-clorosulfonilo de fórmula IIIb; y

15.

D. La amonólisis o aminólisis del compuesto 5-clorosulfonilo mediante reacción con amoníaco o una amina primaria o secundaria para dar el correspondiente compuesto 5-sulfamoilo, N-alquil inferior-sulfamoilo ó N,N-di(alquil inferior)-sulfamoilo, respectivamente, de fórmula I.

20.

Descripción detallada de la invención

El compuesto benzamida heterocíclico inicial 5-insustituído de fórmula IIIa para la reacción de clorosulfonación

25. puede emplearse en forma de la base libre o como sal, por ejemplo como sal de adición ácida, con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Convenientemente, se emplea en forma de sal de adición ácida.

La reacción de clorosulfonación puede efectuarse por

30. cualquier procedimiento normal. En un procedimiento convenientemente

410231

- 11 -



te, se pone en contacto un exceso de ácido clorosulfónico con la benzamida heterocíclica 5-insustituída de fórmula IIIa y se calienta la mezcla, preferiblemente a una temperatura del orden de 50 a 150° C, hasta que la reacción queda sustancialmente completada.

5.

En un procedimiento ventajoso, el compuesto 5-cloro-sulfonilo así formado no es aislado, sino convertido directamente en el correspondiente compuesto 5-sulfamoilo, N-alquil inferior-sulfamoilo ó N,N-di(alquil inferior)sulfamoilo. El compues-

10.

to 5-sulfamoilo se forma convenientemente mediante reacción del compuesto 5-clorosulfonilo con amoníaco concentrado, mientras que los compuestos 5-N-alquil inferior-sulfamoilo y 5-N,N-di

15.

(alquil inferior)-sulfamoilo se forman convenientemente por reacción con la amina primaria o secundaria adecuadamente sustituida, respectivamente.

20.

A modo de ilustración, se muestra en el diagrama de operaciones I un ventajoso proceso en tres operaciones para producir un compuesto benzamida heterocíclico representativo de acuerdo con la invención. En el diagrama II se muestra un procedimiento variante de acuerdo con la invención, cuyo procedimiento implica cuatro operaciones y, por consiguiente, es comercialmente menos atractivo que el otro proceso ilustrado.

25.

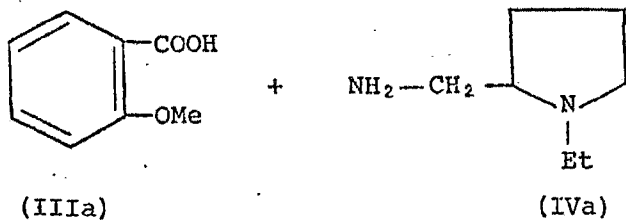
A efectos comparativos, el diagrama de operaciones III ilustra el procedimiento de preparación del mismo compuesto descrito en la patente francesa nº 1.524.388 y (en relación con las dos últimas operaciones) en la B.S.M. francesa nº 5916.

416231

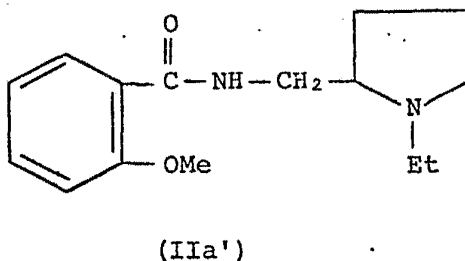
DIAGRAMA DE OPERACIONES I

INVENCION

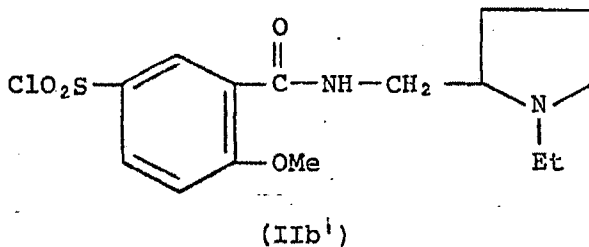
23 JUN 1953
PATENT OFFICE
WASHINGTON, D.C.



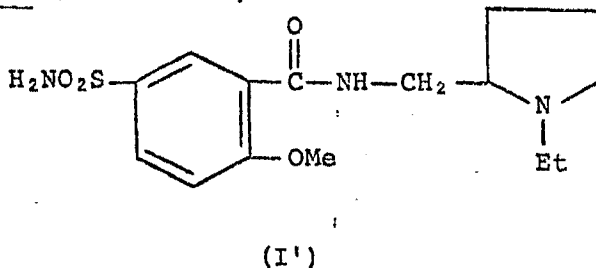
OPERACION A (amidación)



OPERACION B (clorosulfonacion)



OPERACION C (amonolisis)



SULPIRIDA

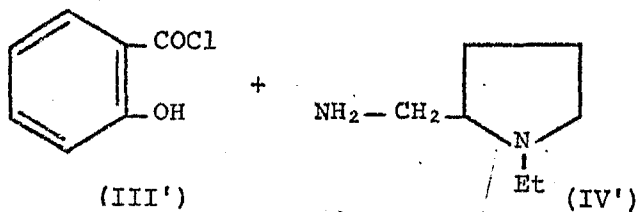
416231

23 JUN 1954

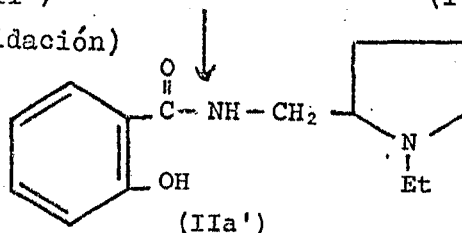


INVENCION

DIAGRAMA DE OPERACIONES II

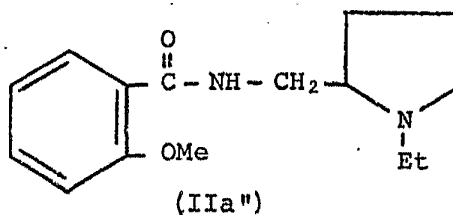


OPERACION A (amidación)



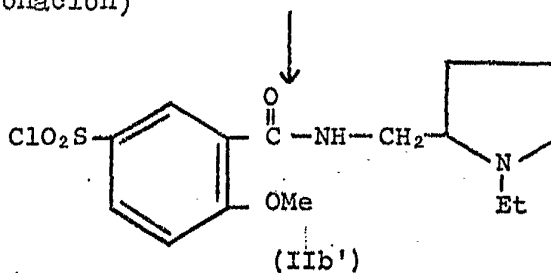
OPERACION B (metilación)

eg. Me_2SO_4

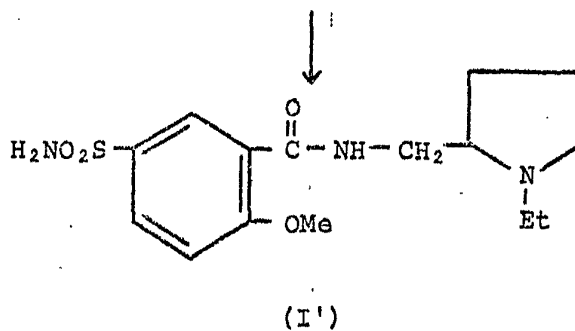


OPERACION C

(clorosulfonación)



OPERACION D (amonolisis)



SULPIRIDA

416231

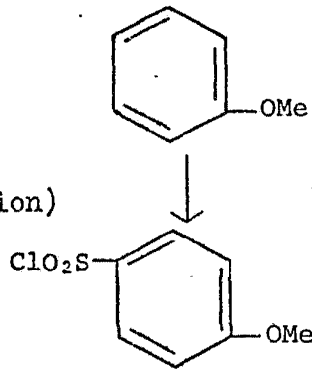
TECNICA ANTERIOR

DIAGRAMA DE OPERACIONES III

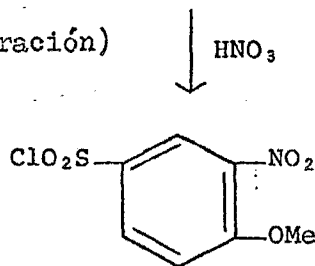
23 JUN 1954



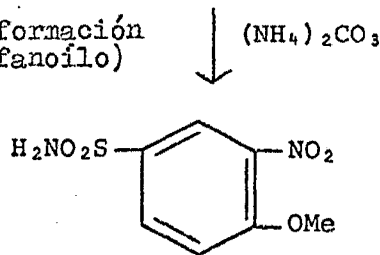
OPERACION 1
(clorosulfonacion)



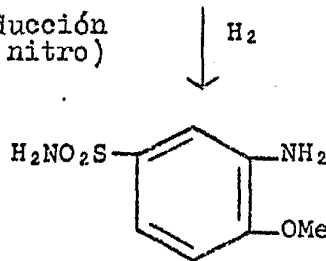
OPERACION 2 (nitración)



OPERACION 3 (formación del grupo sulfanoilo)



OPERACION 4 (reducción de nitro)



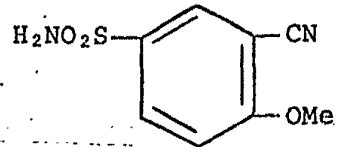
- (i) HNO₂
- (ii) NaCN

410251

23 JUN.

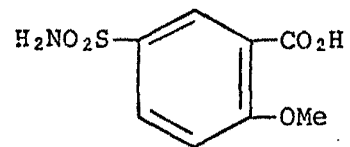


OPERACION 5 (conversión de amino en ciano)

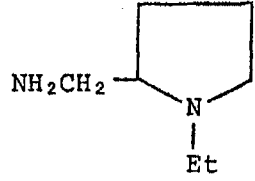
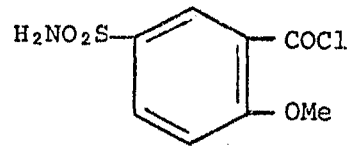


OPERACION 6 (hidrólisis de ciano)

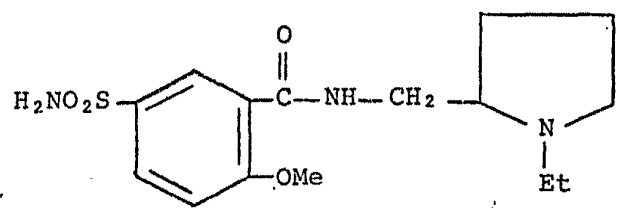
H₂SO₄



OPERACION 7 (formación de cloruro ácido)



OPERACION 8 (amidación)



SULPIRIDA

416231

- 16 -



23

- Comparando los procedimientos ilustrados en los anteriores diagramas de operaciones, se observará que los procedimientos de la invención, partiendo del ácido 2-metoxi ó 2-hidroxi-benzoico, fácilmente accesible y comercialmente
5. obtenible, implican sólo tres o cuatro operaciones, lo que representa cuatro o cinco operaciones menos que el procedimiento de la técnica anterior, que parte de un material, el anisol, igualmente accesible. Resultarán evidentes las ventajas, en términos de economía de proceso y conveniencia global,
10. resultantes de esta notable reducción en las operaciones del proceso desde ocho en la técnica anterior a tres o cuatro en la invención. Estas ventajas del proceso derivan directamente del concepto de introducción del grupo 5-clorosulfonilo en un compuesto benzamida heterocíclico preformado, evitándose
15. así las tediosas e inconvenientes sustituciones implicadas en la formación de la mitad de ácido benzoico. Además, el proceso de tres operaciones de esta invención produce unos excelentes rendimientos globales, del orden del 70 al 80%, de sulpirida (de elevada pureza), en contraste con los rendimientos de la técnica anterior, que como se indica en los datos
20. presentados en las publicaciones de la técnica anterior, no exceden del 14% (en la patente francesa nº 1.524.388 el rendimiento hasta la conclusión de la operación 6, es decir, el ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico preformado, es sólo
25. del 13,5%).

Se comprenderá más claramente la naturaleza de la invención mediante los siguientes ejemplos específicos, que se ofrecerán seguidamente a efectos ilustrativos.

416231
- 17 -



Ejemplo 1

1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)pirrolidina

5. Se añadieron en pequeñas porciones 4,8 g (0,016 mol) de hidrocloreuro de 1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina a 46,6 g (0,40 mol) de ácido clorosulfónico enfriado a una temperatura de 0 a 5° C. Luego se calentó la mezcla a 75° C durante 6 horas, se enfrió a 30° C y luego se vertió sobre una mezcla de 60 g de hielo triturado y 40 g de hidróxido amónico concentrado (como fuente de amoníaco). Se agitó la resultante solución a 0-5° C durante 6 horas, después de lo cual se filtraron los sólidos y se secaron a 60° C para dar 5,0 g (rendimiento: 92%) de un sólido blanco sucio.

10. Se convirtió una muestra de la base libre en la sal hidrocloreuro y se recristalizó una muestra de análisis a partir de metanol.

Punto de fusión: 233 a 234° C.

Análisis elemental:

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
Calculado:	47,67	6,40	11,12	8,48	9,38
20. $C_{15}H_{24}N_3O_4SCl$					
Observado:	47,88	6,52	11,95	8,60	9,19

Ejemplo 2

1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)pirrolidina

25. Se acidificó (pH 1) con gas cloruro de hidrógeno una solución de 7,9 g (0,03 mol) de 1-etil-2-(2-metoxibenzamidometil)pirrolidina en 18 ml de cloruro de metileno y luego se añadió la solución a 87,4 g (0,75 mol) de ácido clorosulfónico. Se calentó la resultante solución a 75° C durante 6 horas, destilándose durante este tiempo el cloruro de metileno. Se vertió lentamente la mezcla enfriada en hielo triturado/hidróxido amónico, manteniéndose un pH básico en todo momento. Se extrajo la resultante suspensión con cloroformo, se lavaron con

30.

416231 - 18 -

23



agua los extractos, se secaron sobre sulfato sódico y se destiló el cloroformo para dar el producto deseado con un buen rendimiento. Se recrystalizó a partir de cloroformo una muestra de análisis.

5. Punto de fusión: 177 a 179° C.

Se transformó una muestra en la sal hidrocioruro mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en etanol y se recrystalizó a partir de metanol para el análisis.

Punto de fusión: 233 a 234° C.

10. Análisis elemental:

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
Calculado:	47,67	6,40	11,12	9,38	8,48
$C_{15}H_{24}ClN_3O_4S$					
Observado:	47,98	6,52	11,45	9,19	8,60

15. El material de partida, 1-etil-2-(2-metoxi-benzamido-metil)pirrolidina, se preparó mediante uno de los siguientes procedimientos:

Procedimiento A

20. Se añadieron 2,27 g de N,N'-díciclohexil-carbádimida (0,011 mol) a una solución que comprendía 1,52 g (0,01 mol) de ácido 2-metoxibenzoico y 1,28 g (0,01 mol) de 1-metil-2-amino-metil-pirrolidina en 10 ml de acetonitrilo. Se agitó la resultante solución a temperatura ambiente durante 4 horas. La N,N'-díciclohexilurea precipitada fue filtrada y los licores madres evaporados hasta su secamiento. Se disolvió el residuo en cloroformo, se lavó bien la solución con agua y se secó y evaporó el cloroformo, para dejar 2,34 g (rendimiento: 90%) del deseado producto en forma de aceite color beige. Este producto resultó ser idéntico a una muestra auténtica por cromatografía en capa delgada y comparación de espectros infrarrojos en solución.
- 25.
- 30.

416231

- 19 -



Procedimiento B

- Se añadieron lentamente 2,8 g de tetracloruro de silicio (0,0165 mol) a una solución bien agitada que comprendía 6 g de ácido 2-metoxibenzoico (0,0396 mol), 6,7 g de trietilamina (0,066 mol) y 4,22 g de N-etil-2-aminometilpirrolidina (0,033 mol) en 225 ml. de tolueno. Se reflujo la resultante mezcla durante 3 horas, después de lo cual se filtraron los sólidos precipitados y se lavaron con tolueno. El filtrado toluénico y las aguas de lavado combinados se lavaron con 100 ml de solución acuosa al 2% de hidróxido sódico y 100 ml de agua, se secaron y el tolueno se destiló bajo presión reducida para dar 7,9 g (rendimiento: 91%) del producto deseado en forma de aceite color beige. Se convirtió una muestra en la sal hidrocloreto mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en metil-etil-cetona y se recristalizó para análisis a partir del mismo disolvente.

Procedimiento C

Parte (a)

1-etil-2-(2-hidroxibenzamidometil)pirrolidina

- Se añadieron 25 g (0,21 mol) de cloruro de tionilo a una suspensión de 28 g de ácido salicílico (0,203 mol) en 150 ml de éter de petróleo (30-60°) que contenía 0,1 g de piridina. Se calentó la mezcla a 40° durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se destiló el disolvente para dar el producto en forma de aceite amarillo pálido, que fue purificado por destilación para dar un aceite incoloro con buen rendimiento. Punto de ebullición, 55-60°/1 mm Hg. Se añadió lentamente a 0-5°C una solución de 6,2 g de cloruro salicílico (0,039 mol) en 33 ml de cloroformo a una solución de 5 g de 1-etil-2-aminometilpirrolidina (0,039 mol) en 5 ml de

416231

- 20 -



- cloroformo. La resultante solución fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego basificada (pH 10-11) con hidróxido amónico concentrado/agua. La capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico y destilado el cloroformo para dar el producto en forma de aceite color beige con un rendimiento cuantitativo (100%).

Parte (b)

1-etil-2-(2-metoxibenzamidometil)pirrolidina

- Se añadieron 5,5 g de sulfato dimetílico (0,044 mol) lentamente, a temperatura ambiente, a una suspensión de 9,7 g de 1-etil-2-(2-hidroxibenzamidometil)pirrolidina obtenida por el procedimiento de la Parte (a) y 10,9 g de carbonato potásico anhidro (0,078 mol) en 150 ml de acetona. Se reflujo la mezcla durante 18 horas y se destiló la acetona tan completamente como fue posible. Se dividió el residuo entre cloruro de metileno y agua, se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El cloruro de metileno fue destilado para dar el producto en forma de aceite amarillo pálido (rendimiento: 78%).
- Se transformó una muestra en la sal hidrocioruro mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en metanol y se cristalizó para su análisis a partir de metil-etil-cetona.

Punto de fusión: 176 a 179° C.

Análisis elemental:

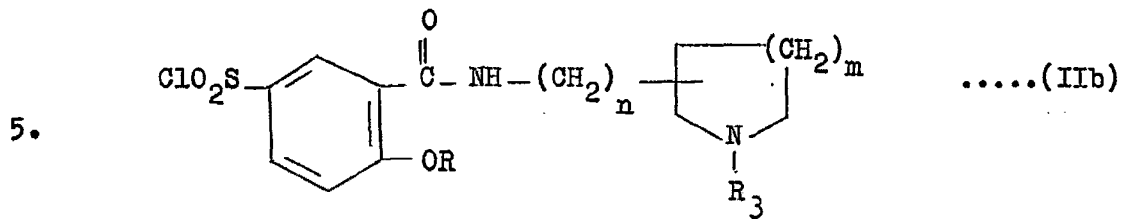
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
25.	Calculado:			
	60,29	7,75	9,37	11,86
	$C_{15}H_{23}ClN_2O_2$			
	Observado:			
30.	60,53	7,65	9,56	12,05

416231

- 22 -



para dar el correspondiente compuesto 5-clorosulfonilo de fórmula general:



10. en cuyas fórmulas I, IIa y IIb, X representa un grupo sulfamofilo, 5-N-alkil inferior-sulfamofilo ó N,N-di(alkil inferior)sulfamofilo; R y R₃ representan, cada una de ellas, un grupo alkilo inferior; n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2; y la ulterior conversión del grupo 5-clorosulfonilo de fórmula IIb en un compuesto de fórmula I por amonolisis con amoníaco o aminolisis con una amina primaria o secundaria, para dar el
15. correspondiente compuesto 5-sulfamofilo, N-alkil inferior-sulfamofilo ó N,N-di(alkil inferior)sulfamofilo, respectivamente.

20. 2ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto 5-clorosulfonilo se convierte directamente, sin aislamiento, en el correspondiente compuesto 5-sulfamofilo, 5-N-alkil inferior-sulfamofilo ó 5-N,N-di(alkil inferior)sulfamofilo.

25. 3ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que el compuesto benzamida heterocíclico de fórmula IIa empleado como compuesto inicial para la reacción de clorosulfonación presenta la forma de la sal de adición ácida.

30. 4ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las anteriores

416231

- 23 -



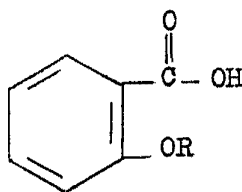
reivindicaciones, en el que la reacción de clorosulfonación se efectúa mediante calentamiento del compuesto benzamida 5-insustituído de fórmula IIa con un exceso de ácido clorosulfónico.

5. 5ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 4ª, en el que la reacción de clorosulfonación se efectúa mediante calentamiento de la mezcla a 50-150° C hasta que la reacción queda sustancialmente completada.

10. 6ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el compuesto benzamida heterocíclico así obtenido se convierte en una correspondiente sal N-óxida, amónica cuaternaria o de adición ácida.

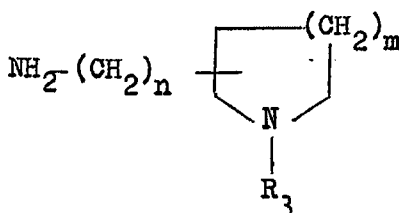
15. 7ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el compuesto 5-insustituído de fórmula IIa se obtiene por amidación de un compuesto ácido 2-alcóxi-benzoico de fórmula general:

20.



....(III)

25. en forma del ácido libre o derivado reactivo del mismo mediante reacción con una amina heterocíclica de fórmula general:



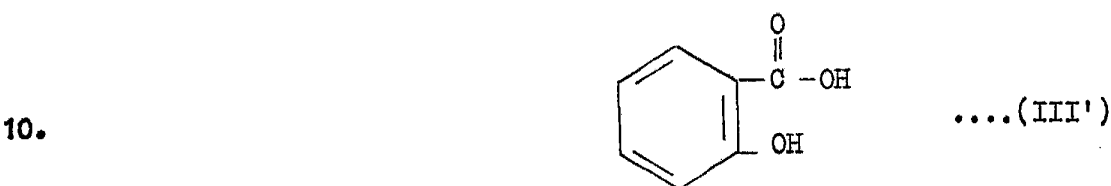
....(IV)

30.

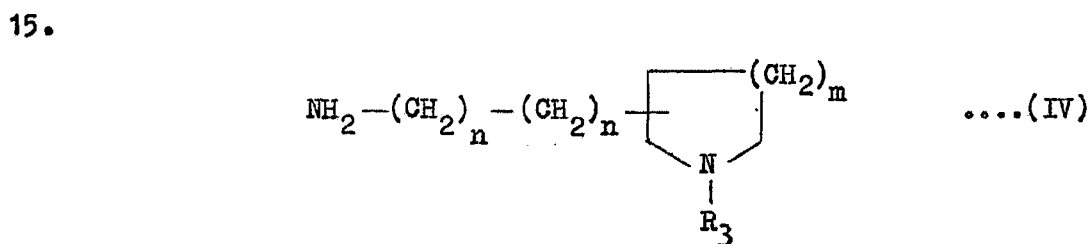


en cuyas fórmulas III y IV, R y R₃ representan, cada una de ellas, un grupo alquilo inferior; n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2.

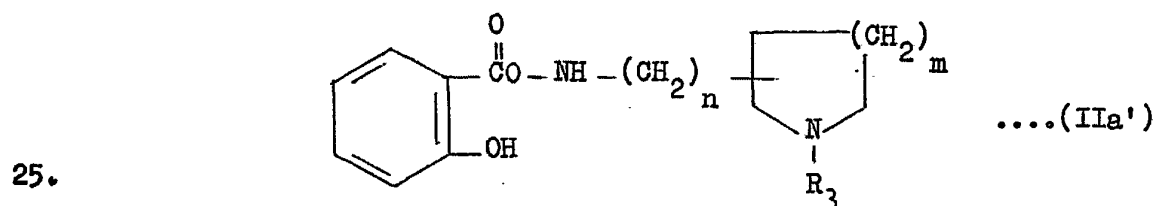
8^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, en el que el compuesto 5-insustituído de fórmula IIa se obtiene por amidación de un compuesto 2-hidroxibenzoico de fórmula general:



en forma del ácido libre o un derivado reactivo del mismo, con una amina heterocíclica de fórmula general:



20. para dar un compuesto benzamida heterocíclico de fórmula general:



30. que se alquila luego en la posición 2 para dar el correspondiente compuesto 2-alcoxilo, en el que en las anteriores fórmulas III', IV y IIa', R₃ representa un grupo alquilo inferior, n es 0, 1 ó 2 y m es 1 ó 2.

416231

- 25 -

23



- 9^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 1^a, en el que para la preparación de 1-etil-2-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzamidometil)pirrolidina, comprende la clorosulfonación de 1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)-pirrolidina para dar 1-etil-2-(2-metoxi-5-clorosulfonil-benzamidometil)pirrolidina, que seguidamente se trata con amoníaco para convertir el grupo 5-clorosulfonilo en un grupo 5-sulfamoilo.
- 5.
- 10^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 9^a, en el que la 1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina se emplea en forma de una sal de adición ácida de la misma.
- 10.
- 11^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según las reivindicaciones 9^a o 10^a, en el que la 1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina se prepara reaccionando ácido 2-metoxibenzoico o un derivado reactivo del mismo con 1-etil-2-aminoetil-pirrolidina en presencia de un agente de condensación.
- 15.
- 12^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 11^a, en el que el agente de condensación es tetracloruro de silicio.
- 20.
- 13^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según la reivindicación 11^a, en el que el agente de condensación es un derivado carbodiimida.
- 25.
- 14^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto benzamida heterocíclico, según las reivindicaciones 9^a o 10^a, en el que la 1-etil-2-(2-metoxi-benzamidometil)pirrolidina se prepara reaccionando ácido 2-hidroxibenzoico o un derivado reactivo del mismo con 1-etil-2-aminoetil-pirrolidina, seguido de alquilación del compuesto 2-hidroxilo así obtenido.
- 30.

416231

- 26 -



15ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO
BENZAMIDA HETEROCICLICO.

Según queda sustancialmente descrito en la presente
memoria, que consta de veintiseis hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

5.

Madrid, 23 JUN. 1973

DELMAR CHEMICALS LIMITED

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.º Celso Jorquera