



ESPAÑA

18	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	429.000		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			6.8.74		

P.- 58.242
B 31042
Case 5528

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:		
81 NUMERO	82 FECHA	83 PAIS
400.704	26.9.73	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D // A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 2-CLORO-5-SULFAMOILBENZOI COS"		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
Gerald Fagan Holland		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

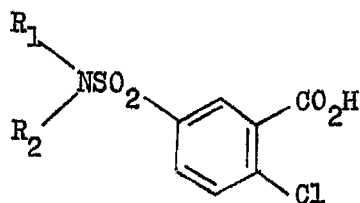
1 El presente invento se refiere a un procedimiento
para sintetizar un derivado de ácido 2-clorobenzoico y, en
particular, a la preparación de los ácidos 2-cloro-5-sulfa
moilbenzoicos, que es una clase de compuestos útiles como
5 agentes para disminuir los niveles de lípidos en la sangre.

Los métodos previamente descritos para elaborar
estos compuestos útiles se describen en la patente belga No.
772.381, y consisten en la clorosulfonación del ácido 2-clo
robenzoico correspondiente, seguida de un tratamiento del
10 ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico resultante con una ami
na apropiada, dando lugar así al ácido 2-cloro-5-sulfamil-
benzoico correspondiente.

Ahora se ha descubierto que la diazotización del
ácido 2-amino-5-sulfamil-benzoico, seguida de un tratamien
15 to de la sal de diazonio resultante con un cloruro metálico
redunda en la formación de un ácido 2-cloro-5-sulfamilben-
zoico hipolipémico. El éxito de este procedimiento que se
reivindica es especialmente sorprendente ya que, como lo de
muestran Fieser y Fieser en "Reagents for Organic Synthe-
20 sis", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y., 1967,
Vol. I, p. 360, la diazotización del ácido 2-aminobenzoico
se considera como una fuente ideal de bencina.

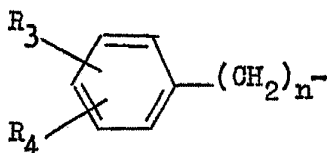
El presente procedimiento depara una ventaja con
respecto al procedimiento que se describe en la patente bel
25 ga previamente mencionada, en cuanto a que debe obrarse con
gran cuidado, cuando el ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoi
co reacciona con una amina, de que no ocurra el desplaza-
miento del sustituyente 2-cloro por dicha amina.

Ahora se ha descubierto que los compuestos de fó
30 mula:



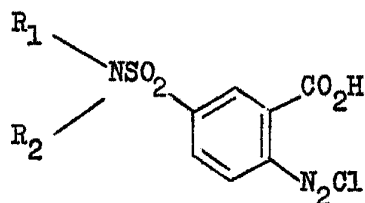
5 en la cual: R₁ se selecciona del grupo que consta de hidrógeno y un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R₂ se selecciona del grupo que consta de un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilalquilenos de fórmula

10 la:



15 en la cual: n es un número entero comprendido entre 0 y 3, y cada uno de los símbolos R₃ y R₄ se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, metilo, cloro y bromo; y R₁ y R₂, cuando se consideran junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterocíclico seleccionado del

20 grupo que consta de morfolino, hexametenimino, piperidino y mono- y dimetilpiperidino, que consiste en poner en contacto, en un disolvente inerte para la reacción, una sal de diazonio de fórmula:



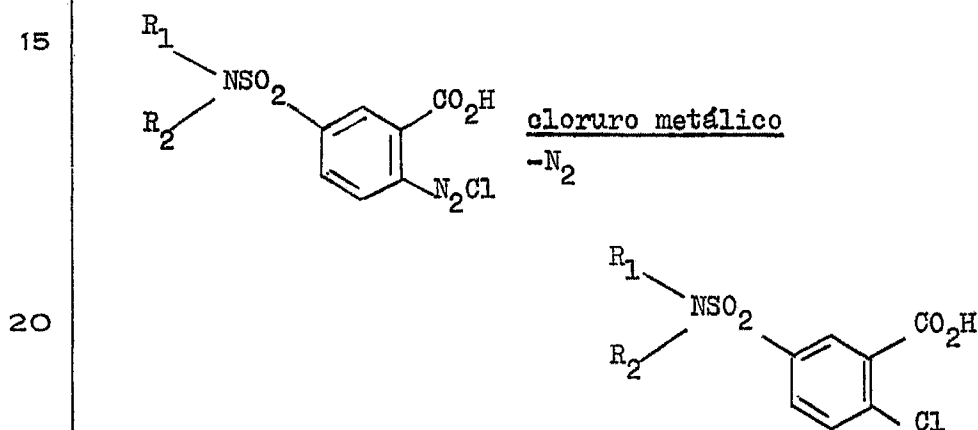
30 con un cloruro metálico seleccionado del grupo que consta de CuCl, CuCl₂, FeCl₂, FeCl₃, ZnCl₂, CoCl₂, AlCl₃, HgCl₂,

1 NiCl_2 , SnCl_4 , CrCl_3 y SbCl_3 , en un disolvente inerte para la reacción, a una temperatura de 60 a 100°C.

Una característica preferida del procedimiento del presente invento reside en el uso de CuCl_2 como el cloruro
5 metálico, agua como el disolvente inerte para la reacción, y a una temperatura de reacción de 70-80°C.

Asimismo, dentro del alcance del presente invento se incluye el procedimiento según el cual los ésteres de benzoato de 2-clorodiazo-5-sulfamil(alquilo inferior) co-
10 rrespondientes se emplean en la reacción con los cloruros metálicos.

La reacción aludida se expone en el esquema siguiente:



25 en el cual; R_1 , R_2 y los cloruros metálicos son como se ha descrito previamente.

En la reacción de la sal de cloruro de diazonio con un cloruro metálico, la proporción de los reactivos es aproximadamente equimolar. En la práctica, puede emplearse un ligero exceso, del 10 al 20% del cloruro metálico, sin
30 que se afecte notablemente la calidad del producto que se

1 forma.

También conviene desarrollar la reacción en un di
solvente inerte para la reacción, a diferencia de efectuar-
la sin mezcla. El disolvente, o sus mezclas, incluyen los
5 que, en las condiciones del presente procedimiento no par-
ticipan considerablemente en la reacción con los reactivos
ni con los productos. Es preferible que el disolvente sea el
agua. En virtud de la disminuida solubilidad en agua, debida
a la naturaleza lipofílica de algunas sales de diazonio, a
10 veces conviene, aunque no es decisivo para el éxito del pro-
cedimiento, incorporar al agua un disolvente inerte para la
reacción y miscible con agua. Dichos disolventes que pueden
representar hasta el 25% del volumen disolvente, incluyen
tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida,
15 acetona, sulfóxido de dimetilo, etc.

El tiempo de reacción no es riguroso y depende, in
herentemente, de la concentración, de la temperatura de re-
acción y de la reactividad de los reactivos de partida. En
general, cuando se emplean temperaturas de reacción de 70-
20 -80°C., el tiempo de la reacción varía entre 5 y 20 minutos.

Como se indica previamente, el calentamiento de
la mezcla de reacción para facilitar el presente procedi-
miento reviste una necesidad práctica, puesto que tempera-
turas menores de reacción derivan en una formación más len-
25 ta del producto. Un calentamiento demasiado riguroso lleva
a la formación de productos secundarios inconvenientes, dis
minuyendo así la calidad del producto que se forma. Una es
cala de temperatura de 60 a 100°C. es operante, y se prefie
re una escala de 70 a 80°C.

30 Al concluir la reacción, la mezcla se enfría y el

1 producto que precipita se filtra. Cuando un disolvente orgánico miscible con agua se incorpora para contribuir a la solubilización de los reactivos, es preferible que dichos disolvente se separen al vacío antes de que se enfríe la
5 reacción.

El producto se purifica por métodos familiares para los expertos en la técnica, que consisten en recristalizar en un disolvente adecuado, reprecipitar de una solución básica acuosa o cromatografiar en una columna rellena
10 apropiadamente.

Las sales de partida, de cloruro de diazonio, son reactivos sensibles que no se aislan sino que se preparan in situ utilizando el ácido 2-amino-5-sulfamilbenzoico correspondiente, nitrito de sodio y un exceso de ácido clorhídrico. La aplicación de este procedimiento en la síntesis de las sales de partida a base de cloruro de diazonio se emplea repetidamente en la bibliografía química, según la cual las aminas aromáticas se convierten en sales de cloruro de diazonio. Además de las sales de cloruro de diazonio,
15 otras sales, como el sulfato, pueden emplearse en el presente procedimiento con resultados comparables. Los métodos aludidos para elaborar las sales de diazonio son examinados por Wagner y Zook en "Synthetic Organic Chemistry", John
20 Wiley & Sons, Inc., Nueva York, N.Y., 1953, Capítulo 30,

25 A su vez, los ácidos 2-amino-5-sulfamilbenzoicos se preparan mediante un tratamiento de los cloruros de sulfonilo necesarios con la amina apropiada. Los cloruros de sulfonilo se elaboran clorosulfonando el ácido antranílico, el anhídrido isotoico o los antranilatos de alquilo(inferior).
30

1 Las aminas que se usan para preparar los compues-
tos intermedios son conocidas en la literatura química, o
se elaboran por procedimientos bien conocidos.

5 Como se menciona previamente, los compuestos del
presente procedimiento son útiles como agentes hipolipémi-
cos y para bajar los niveles de colesterol en la sangre. La
aludida patente belga muestra la forma de usar estos com-
puestos en cuanto a la aplicación que se indica.

10 De interés particular en el presente invento son
las síntesis de los ácidos 2-cloro-5-sulfamilbenzoicos, en
los cuales R_1 y R_2 , considerados junto con el nitrógeno al
cual están adheridos, son cis-3,5-dimetilpiperidino y R_1 es
etilo y R_2 es beta-p-clorofenetilo.

15 Los ejemplos siguientes se ofrecen por vía de ilus-
tración, y no deben interpretarse como limitaciones de es-
te invento, siendo posibles numerosas variaciones de ellos
que se incluyen dentro del alcance y espíritu del invento.

EJEMPLO 1

Acido 2-Cloro-5-(cis-3,5-dimetilpiperidinosulfonil)benzoico

20 A una suspensión agitada de 1,55 g (5 milimoles)
de ácido 2-amino-5-(cis-3,5-dimetilpiperidinosulfonil)ben-
zoico y 25 h de hielo, en 25 ml de ácido clorhídrico 12N,
25 se incorporan a gotas y en un periodo de tres minutos 380
mg (5,5 milimoles) de nitrito de sodio en 30 ml de agua,
mientras la temperatura se mantiene a 0-5°C. Después de agi-
tar por 20 minutos, la mezcla se filtra y el filtrado se in-
corpora a gotas a 740 mg (5,5 milimoles) de cloruro cúprico
30 en 15 ml de ácido clorhídrico 12N. La mezcla se agita a tem

1 peratura ambiente y luego se calienta a 65-75°C durante 7 a
10 minutos. Se agrega agua helada (50 ml) a la mezcla de
reacción y el precipitado que resulta se filtra y se seca,
obteniéndose 750 mg., con punto de fusión de 227-228°C. La
5 muestra analítica recristaliza en isopropanol y luego en
acetona-hexano, con punto de fusión de 244-246°C.

Análisis Calculado para $C_{15}H_{18}O$ ClNS:

C, 50,67; H, 5,47; N, 4,22.

Encontrado: C, 50,91; H, 5,47; N, 4,35.

10

EJEMPLO 2

Partiendo del ácido 2-amino-5-sulfamóilbenzoico
apropiado, y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se
15 preparan los análogos siguientes: ácido 2-cloro-5-(morfoli
nosulfonil)benzoico; ácido 2-cloro-5-(piperidinosulfonil)-
benzoico; ácido 2-cloro-5-(dimetilaminosulfonil)benzoico;
ácido 2-cloro-5-(N-etil-N-n-propilaminosulfonil)benzoico;
ácido 2-cloro-5-(4,4-dimetilpiperidinosulfonil)benzoico; aci
20 do 2-cloro-5-(n-butilaminosulfonil)benzoico; ácido 2-cloro-
-5-(3,4-dimetilpiperidinosulfonil)benzoico; ácido 2-cloro-
-5-(di-n-butilaminosulfonil)benzoico y ácido 2-cloro-5-(hexa
metileniminosulfonil)benzoico.

25

EJEMPLO 3

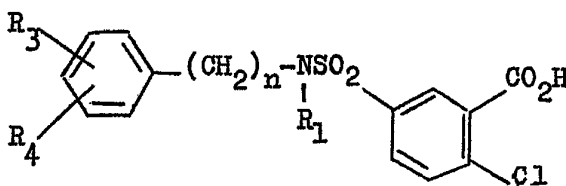
Acido 2-Cloro-5-(beta- \bar{p} -clorofenetil/aminosulfonil)benzoico

Después de agitar durante 10 minutos 1,8 g (5 mi
limoles) del ácido 2-amino-5-(beta- \bar{p} -clorofenetil/mino
30 sulfonil)benzoico y 25 g de hielo en 25 ml de ácido clorhí

1 drico 12N, se incorporan 380 mg (5,5 milimoles) de nitrito
 de sodio en 3 ml de agua, en el espacio de 2 minutos y a
 una temperatura de 0 a 5°C. La agitación continúa a 3-5°C.
 por 20 minutos, y sigue la incorporación de 740 mg (5,5 mi-
 5 limoles) de cloruro cúprico en 15 ml de ácido clorhídrico
 12N. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatu
 ra ambiente por 30 minutos y luego se calienta, durante 15
 minutos, a 80°C. La mezcla se enfría y el producto crudo se
 filtra y se seca, obteniéndose 1,2 g. El producto purificado
 10 se obtiene por una cromatografía en columna sobre gel de sí
 lico, utilizando benceno y ácido acético al 5% como eluato,
 con punto de fusión de 168-170°C.

15 EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3, partien
 do del ácido 2-amino-5-sulfamóilbenzoico necesario, para de
 20 parar los análogos siguientes:



25

<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>n</u>
H	3-Cl	4-Br	0
CH ₃	3-CH ₃	4-Br	0
CH ₃	H	4-Cl	0
<u>n</u> -C ₃ H ₇	H	4-CH ₃	0

30

	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>n</u>
1	<u>n</u> -C ₃ H ₇	2-Cl	4-Cl	0
	<u>n</u> -C ₄ H ₉	3-Cl	4-Cl	0
5	H	H	H	1
	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	1
	C ₂ H ₅	3-CH ₃	4-Cl	1
	C ₂ H ₅	H	H	1
	<u>i</u> -C ₃ H ₇	H	4-Cl	1
10	H	H	4-Br	2
	H	H	4-CH ₃	2
	C ₂ H ₅	H	4-Cl	22
	<u>n</u> -C ₃ H ₇	3-Cl	4-Cl	2
	H	H	H	3
15	CH ₃	H	3-Cl	3
	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	3
	<u>i</u> -C ₄ H ₉	3-Br	4-Cl	3
	<u>t</u> -C ₄ H ₉	H	H	3

EJEMPLO 5

Partiendo del ácido 2-amino-5-sulfamilbenzoico apropiado y del catalizador de cloruro metálico indicado, y repitiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, se sintetizan los ácidos 2-cloro-5-sulfamoilbenzoicos siguientes: ácido 2-cloro-5-(cis-3,5-dimetilpiperidinosulfonil)benzoico (FeCl₃); ácido 2-cloro-5-(piperidinosulfonil)benzoico (CuCl); ácido 2-cloro-5-(3,3-dimetilpiperidinosulfonil)benzoico (SnCl₄); ácido 2-cloro-5-(di-n-propilamino sulfonil)benzoico (FeCl₃); ácido 2-cloro-5-(hexameten-

1 iminosulfonil)benzoico (AlCl_3); ácido 2-cloro-5-(morfolino-
 sulfonil)benzoico (ZnCl_2); ácido 2-cloro-5-(3,4-dimetilpipe-
 ridinosulfonil)benzoico (CuCl); ácido 2-cloro-5-(N-etil-N-n-
 propilaminosulfonil)benzoico (HgCl_2); ácido 2-cloro-5-(dime-
 5 tilaminosulfonil)benzoico (FeCl_2); ácido 2-cloro-5-(4-me-
 tilpiperidinosulfonil)benzoico (ZnCl_2); ácido 2-cloro-5-(i-
 -propilaminosulfonil)benzoico (NiCl_2); ácido 2-cloro-5-(N-
 -metil-N-fenilaminosulfonil)benzoico (CrCl_3); ácido 2-5-(be-
 ta-fenetilaminosulfonil)benzoico (NiCl_2); ácido 2-cloro-5-
 10 -(N-etil-N-(beta- \int p-clorofenetil \int aminosulfonil)benzoico
 (CuCl); ácido 2-cloro-5-(N-etil-N-(beta- \int p-clorofenetil \int -
 -aminosulfonil)benzoico (AlCl_3); ácido 2-cloro-5-(gama-fenil
 propilaminosulfonil)benzoico (CoCl_2); ácido 2-cloro-5-(N-
 -etil-N-bencilaminosulfonil)benzoico (SbCl_3); ácido 2-cloro-
 15 -5-(N-etil-N- \int 3-metil-4-clorobencil \int aminosulfonil)benzoico
 (HgCl_2) y ácido 2-cloro-5-(cis-3,5-dimetilpiperidinosulfo-
 nil)benzoico (SnCl_4).

Preparación A

20

Acidos 2-Amino-5-sulfamofilbenzoicos

I. Acido 2-Amino-5-(cis-3,5-dimetilpiperidinosulfonil)ben-
 zoico.

a. Acido 2-amino-5-clorosulfonilbenzoico.

25

5,5 g (0,04 moles) de ácido antranílico se incor-
 poran en porciones pequeñas, en un lapso de 5 minutos, a
 15 ml (0,22 moles) de ácido clorosulfónico, y la mezcla re-
 sultante se calienta a 80°C. durante 1 hora. La mezcla se
 enfría, se vierte en 100 ml de hielo y la porción acuosa se
 30 decanta de la goma amarilla, que se usa inmediatamente sin

1 purificación adicional.

b. Acido 2-amino-5-(cis-3,5-dimetilpiperidinosulfonil) benzoico.

A 50 ml de acetona se incorporan 3,0 g (0,02 mol) del clorhidrato de cis-3,5-dimetilpiperidina y 70 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agrega al producto de la Preparación I-a, agitándose durante 30 minutos a temperatura ambiente. La acetona se separa al vacío y la solución residual se vuelve ácida con ácido clorhídrico 12N. El flotante se decanta del material que precipita (2,1 g) y el sólido se disuelve enseguida en 3 ml de ácido acético, al cual se incorporan 20 ml de benceno. La solución resultante se cromatografía en columna sobre 50 g de gel de sílice y se eluye con benceno y ácido acético al 5%. El producto, que se aísla evaporando los eluatos combinados, se tritura en hexano, dando 380 mg, con un punto de fusión de 240,5-242°C.

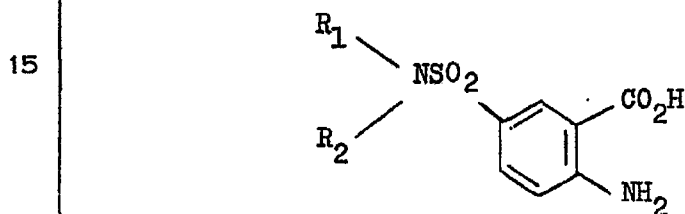
II. Acido 2-Amino-5-(beta- $\sqrt{\text{clorofenetil}}$ /aminosulfonil)-benzoico.

A 15 ml (0,22 mol) de ácido clorosulfónico se incorporan por partes, y durante un período de 5 minutos, 6,5 g (0,04 mol) de anhídrido isotoico, y la mezcla de reacción resultante se calienta a 80-90°C. La mezcla se enfría, se vierte en 100 ml de hielo y el precipitado que resulta se filtra y se seca al vacío, dando 8,0 g., con punto de fusión de 198-193°C. Una muestra pequeña del anhidro 6-clorosulfonilisotoico recristaliza en acetona y hexano, con punto de fusión de 197-199°C.

A una suspensión de 2,5 g (0,016 mol) de beta-(p-clorofenil)etilamina y 80 ml de una solución acuosa 1N de

1 hidróxido de sodio (0,08 mol) en 30 ml de acetona, se incor-
 poran 3,4 g (0,013 mol) de anhídrido 6-clorosulfonilisotoci-
 co, y la mezcla de reacción resultante se agita a tempera-
 tura ambiente por 30 minutos. La solución que resulta se
 5 acidifica con ácido clorhídrico 12N, se diluye con 100 ml
 de agua y se filtra. El sólido filtrado, 1,3 g, con punto
 de fusión de 198-201°C., se purifica ulteriormente recrista-
 lizándolo en acetona y agua, con punto de fusión de 202 -
 205°C.

10 III. Empleando el procedimiento de preparación que se indi-
 ca, se elaboran los siguientes ácidos 2-amino-5-sulfamil-
 benzoicos como compuestos intermedios para el presente pro-
 cedimiento:



20

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Preparación</u>
	-(CH ₂) ₅ -	A-I
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	A-I
CH ₃ -	CH ₃ -	A-I
C ₂ H ₅ -	n-C ₃ H ₇ -	A-II
	-(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ -	A-II
H-	n-C ₄ H ₉ -	A-I
	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	A-II
n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	A-I
	n(CH ₂) ₆ -	A-I

25

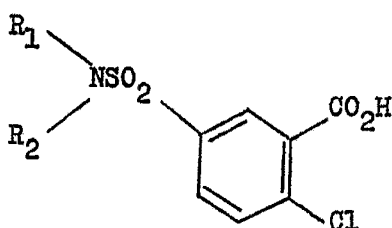
30

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Preparación</u>
1		$-(\text{CH}_2)_6-$	A-II
	H-	3-Cl-4-BrC ₆ H ₃ -	A-I
5	CH ₃ -	3-CH ₃ -4-BrC ₆ H ₃ -	A-I
	CH ₃ -	4-ClC ₆ H ₄ -	A-II
	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -	4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	A-I
	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	A-I
	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	A-II
10	H-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	A-II
	CH ₃ -	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	A-I
	C ₂ H ₅ -	3-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ CH ₂ -	A-I
	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂	A-II
	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	A-II
15	H-	4-BrC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	A-I
	H-	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	A-I
	C ₂ H ₅ -	4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	A-II
	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂ -	A-II
	H-	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	A-I
20	CH ₃ -	3-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ -	A-I
	CH ₃ -	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ (CH ₂) ₃ -	A-II
	<i>i</i> -C ₄ H ₉ -	3-Br-4-ClC ₆ H ₃ (CH ₂) ₃ -	A-I
	<i>t</i> -C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	A-II
		$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$	A-I
25	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -	A-I
		$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$	A-II
	H-	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -	A-I
	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	A-II
30	H-	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	A-I

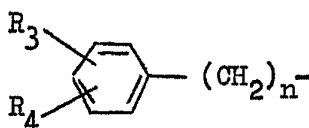
REIVINDICACIONES.

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar ácidos 2-cloro-5-sulfamoiibenzoicos de fórmula:



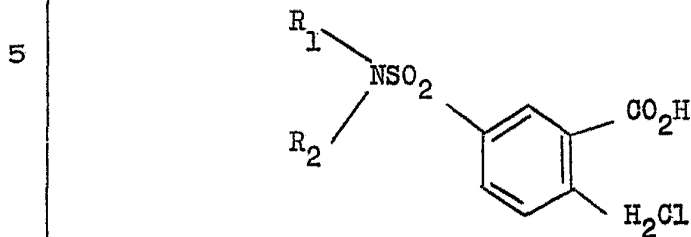
en la cual: R_1 es hidrógeno o un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_2 es un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un fenilalquileno de fórmula:



en la cual: n es un número entero comprendido entre 0 y 3 y R_3 y R_4 representan, cada uno, hidrógeno, metilo, cloro y bromo; y R_1 y R_2 , cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterocíclico que consta de morfolino, hexametenimino, pipe



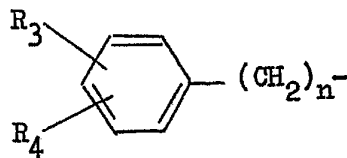
1 ridino y mono- y dimetilpiperidino, que se caracteriza por el contacto, en un disolvente inerte para la reacción, de una sal de diazonio de fórmula:



10 con un cloruro metálico seleccionado de entre los siguientes: CuCl , CuCl_2 , FeCl_2 , FeCl_3 , ZnCl_2 , CoCl_2 , AlCl_3 , HgCl_2 , NiCl_2 , SnCl_4 , CrCl_3 y SbCl_3 , a una temperatura de reacción comprendida entre 60 y 100°C.

15 2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el cloruro metálico es CuCl_2 , el disolvente inerte para la reacción es agua y la temperatura de reacción es de 70 a 80°C.

20 3ª.- El procedimiento de la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que R_1 es etilo y R_2 corresponde a la fórmula:



25 en la cual: R_3 es p-cloro, R_4 es hidrógeno y n es 2.

4ª.- El procedimiento de la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que R_1 y R_2 , cuando se consideran junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman cis-3,5-dimetilpiperidino.

30 5ª.- Un procedimiento para preparar ácidos 2-clo

1 ro-5-sulfamoilbenzoicos.

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

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

Madrid, 16. JUN. 1976

P.A.

10

Fernando de Elzaburu

Por Poder



15

20

25

30

EEL.

