

430329

P.- 58.133

Int. Cl.: 007d, 007c	104
24 SET. 1974	

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIE
LLES DE L'ILE-DE-FRANCE

entidad francesa

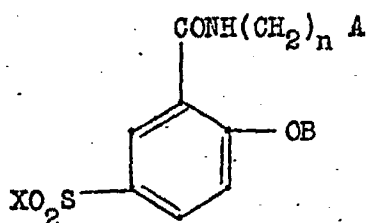
establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg, 75340
Paris Cedex 07, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BENZAMIDAS DI-
SUSTITUIDAS EN LAS POSICIONES 2 y 5".

(Clase Internacional 007c, 007d)

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de benzamidas disustituidas en las posiciones 2 y 5, de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de sus sales de amonio cuaternario. Estas bezamidas responden a la fórmula general siguiente:

5



(I)

En la fórmula (I):

15

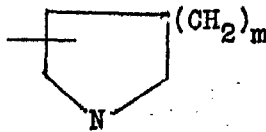
- A puede ser o bien un radical mono- o dialcoholamino de peso molecular pequeño en el que los grupos alcohol pueden estar unidos formando un ciclo con o sin nitrógeno, oxígeno o azufre.

20

Quando el ciclo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar unido a un grupo alcohol de peso molecular pequeño. Los ciclos formados de este modo son, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperacino, morfolino, tiazolidinilo.

25

O bien un radical heterocíclico de la forma:



R

5

siendo R un radical alcoholo de peso molecular pequeño o alquenilo; y siendo m un número entero inferior a 4.
 - B puede ser un radical alcoholo de peso molecular pequeño o un radical alquenilo;

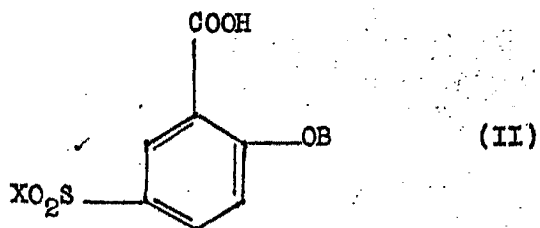
10

n = 1 ó 2 ;

- X puede ser un radical amino, mono- o dialcoholamino, alcoholo o alquenilo.

15

El procedimiento de la invención consiste en partir de un ácido benzóico disustituido en las posiciones 2 y 5, de fórmula:



20

en la que B y X tienen los mismos significados anteriores, y en tratarle por una amina de fórmula:

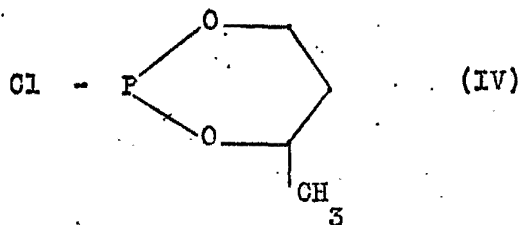
25



27-7-74

en la que A tiene el mismo valor que anteriormente, en presencia de 4-metil-2-cloro-1,3,2-dioxofosforinano de fórmula:

5



10

para obtener la benzamida deseada de fórmula (I).

El 4-metil-2-cloro-1,3,2-dioxofosforinano se prepara siguiendo la técnica descrita en Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, volumen 12/2, página 49.

15

La preparación de los compuestos siguientes se proporciona a título de ejemplo, y ésto, sin limitar en nada la invención.

EJEMPLO I

N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamidobenzamida

20

En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de agitador y de un refrigerante que lleva una protección de cloruro de calcio, se colocan 2,31 g (0,01 moles) de ácido 2-metoxi-5-sulfamidobenzoico, 3,22 g (0,025 moles) de N-etil-2-aminometilpirrolidina y 50 ml de dioxano.

25

5

Se agita treinta minutos. Se forma una goma amarillenta, se añaden 1,7 g (0,011 moles) de 4-metil-2-cloro-1-3-2-dioxofosforinano y se calienta cinco horas a reflujo. Se enfría y se evapora el disolvente en vacío. El residuo se toma en 30 ml de agua y se añaden 10 ml de amoníaco. Se filtra un ligero precipitado. El filtrado se lleva a ebullición, y después se le deja cristalizar por enfriamiento. Se filtra, se lava el producto con agua y se seca en estufa a 50°C.

10

Se obtienen 2 g (Rendimiento: 59%) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamidobenzamida (Punto de Fusión: 179°C).

15

EJEMPLO II

N-(dietilaminoetil)2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida

20

En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de agitador y de un refrigerante, se colocan 2,3 g (0,01 moles) de ácido 2-metoxi-5-metilsulfonilbenzoico, 2,9 g (0,025 moles) de N,N-dietiletildiamina y 40 ml de dioxano.

25

Se agita treinta minutos a temperatura ordinaria y se añaden 1,7 g (0,011 moles) de 4-metil-2-cloro-1-3-2-dioxofosforinano. Se calienta cinco horas a reflujo, se enfría, se evapora el disolvente en vacío, se añaden

40 ml de agua al residuo y se precipita el producto alcalinizando la solución con hidróxido sódico. Se deja cristalizar, se filtra, se lava con agua y se secan los cristales en estufa a 50°C.

5 Se obtienen 2,6 g (Rendimiento: 79%) de N-(diethylaminoethyl)2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida (Punto de Fusión: 117°C).

EJEMPLO III

10 N-(1-ethyl-2-pyrrolidylmethyl)2-metoxi-5-ethylsulfonilbenzamida

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de agitador y de un refrigerante que posee una protección de cloruro de calcio, se colocan 2,44 g (0,01 moles) de ácido 2-metoxi-5-ethylsulfonilbenzoico, 3,22 g (0,025 moles) de N-ethyl-2-aminometilpirrolidina y 50 ml de dioxano.

20 Se agita treinta minutos a temperatura ordinaria, se añaden 1,7 g (0,011 moles) de 4-metil-2-cloro-1,3,2-dioxofosforinano y se calienta cinco horas a reflujo. Se enfría, se evapora el disolvente en vacío, se añaden 50 ml de agua al residuo y se alcaliniza con hidróxido sódico. Se extrae tres veces con 25 ml de cloruro de metileno, se seca la solución orgánica con sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente en vacío. El residuo

25

se disuelve en acetona y se acidifica con ácido clorhídrico. Se deja cristalizar en el refrigerador, se filtra y se seca en estufa a 50°C. Se recristaliza el producto en el mínimo de etanol.

5

Se obtienen 2,5 g (rendimiento: 61%) de clorhidrato de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida (Punto de Fusión: 190°).

10

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 25 de Septiembre de 1973, bajo el Nº 73/34 436, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

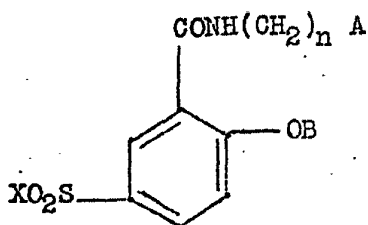
REIVINDICACIONES

20

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:

25

1ª.- Un procedimiento de preparación de benzamidas disustituídas en las posiciones 2 y 5, de fórmula general:



(I)

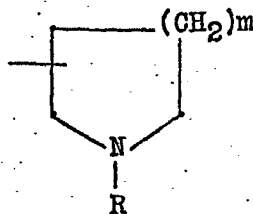
5

10

15

así como de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de sus sales de amonio cuaternario en cuya fórmula (I): A puede ser, o bien un radical mono- o dialcoholamino de peso molecular pequeño en el que los grupos alcohol pueden estar unidos formando un ciclo con o sin nitrógeno, oxígeno o azufre; cuando el ciclo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar unido a un grupo alcohol de peso molecular pequeño; los ciclos formados de este modo son, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperacino, morfolino o tiazolidinilo; o bien un radical heterocíclico de la forma:

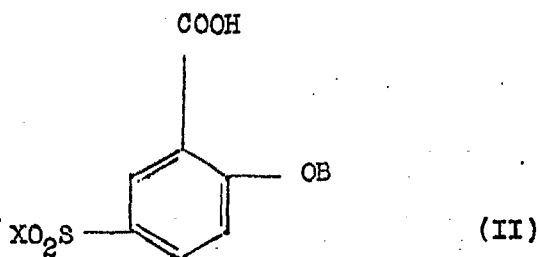
20



25

27-7-74

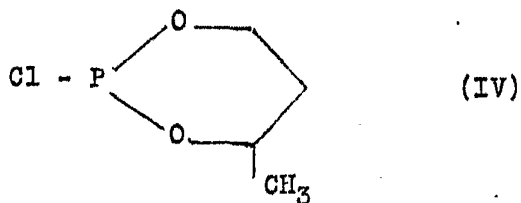
5 en la que R es un radical alcoholo de peso molecular
 pequeño o alqueno y m es un número entero inferior
 a 4; B puede ser un radical alcoholo de peso molecu-
 lar pequeño o un radical alqueno; n = 1 ó 2; y X pue-
 de ser un radical amino, mono- o dialcoholamino, alcoholo
 o alqueno, cuyo procedimiento consiste en partir
 de un ácido benzoico disustituido en las posiciones 2
 y 5, de fórmula:



15 en la que B y X tienen los mismos significados que ante-
 riormente, y hacerle reaccionar con una amina de fórmula:



20 en la que A tiene el mismo valor que anteriormente, en
 presencia de 4-metil-2-cloro-1,3,2-dioxofosforinano de
 fórmula:



para obtener la benzamida deseada de fórmula (I).

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, que consiste en hacer reaccionar el ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico con la 1-etil-2-aminometilpirrolidina en presencia de 4-metil-2-cloro-1,3,2-dioxofosforinano, para obtener la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamidobenzamida.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, que consiste en hacer reaccionar el ácido 2-metoxi-5-metilsulfonilbenzoico con la dietilaminoetilamina, para obtener la N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida.

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, que consiste en hacer reaccionar el ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico con la 1-etil-2-aminometilpirrolidina, para obtener la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida.

20 5ª.- Un procedimiento de preparación de benzamidas disustituidas en las posiciones 2 y 5.

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

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 26. JUN. 1976

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.

