

430341

18 NOV. 1974

P.- 58.634

105

Int. Cl.: C07D; C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

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

sociedad anónima francesa

establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg,  
75-Paris 7<sup>e</sup>, Francia

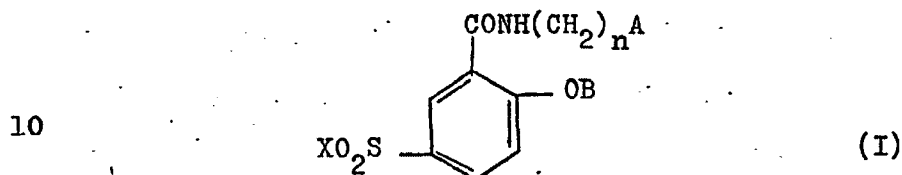
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BENZAMIDAS  
DISUSTITUIDAS EN LAS POSICIONES 2 Y 5".

(Clase Internacional C07c, C07d)

13.11.74

- 1 -

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de benzamidas sustituidas 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 benzamidas responden a la fórmula general siguiente:

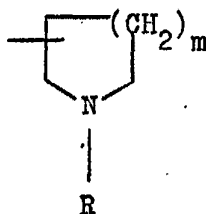


En la fórmula (I) :

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

20 Cuando el ciclo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar unido a un grupo alcohol de bajo peso molecular. Los ciclos así formados son, por ejemplo: pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazino, morfolino, tiazolidinilo.

25 O bien A puede ser un radical heterocíclico de la forma



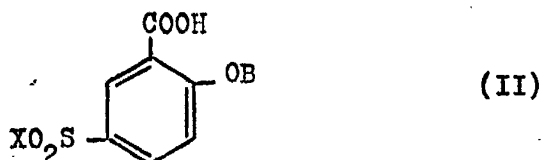
5      siendo R un radical alcohilo de bajo peso molecular, o alquenilo;  
 siendo m un número entero inferior a 4.

- B puede ser un radical alcohilo de bajo peso molecular o un radical alquenilo.

10     - n = 1 ó 2.

- X puede ser un radical amino, mono- o dialcohol-amino, alcohilo o alquenilo.

15     El procedimiento de la invención consiste en partir de un ácido benzoico disustituído en las posiciones 2 y 5, de fórmula:



20     donde B y X tienen los mismos significados que anteriormente, y tratarlo con una amina de fórmula



25     donde A tiene el mismo significado que anteriormente, en presencia de anhídrido fosfórico, para obtener la benzamida deseada de fórmula (I).

La preparación de los compuestos siguientes se da a modo de ejemplo, y ello sin limitar en nada la invención.

EJEMPLO I

5

N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamido  
benzamida

10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de un agitador y un termómetro, se introducen 6,9 g (0,03 moles) de 2-metoxi-5-sulfamidobenzoico, y 7,7 g (0,05 moles) de N-etil-2-aminometilpirrolidina.

15 Se calienta a 100°C y se añaden 6,5 g (0,045 moles) de anhídrido fosfórico. Se continúa el calentamiento suavemente, y cuando se alcanzan unos 110°C, la temperatura se eleva en unos segundos a 165°C. Después se deja en agitación veinte minutos hasta unos 150°C, se enfría 100°C y se añaden 70 ml de agua. Se lleva a ebullición, se filtra y se alcaliniza el  
20 filtrado caliente con amoníaco hasta pH=9. Se deja enfriar, se somete la suspensión obtenida tres veces a extracción con 200 ml de cloroformo, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra, se evapora el disolvente y el residuo se recristaliza en etanol:  
25

Se obtienen 7 g (Rend.: 68%) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamidobenzamida (P. de f. 179°C).

#### EJEMPLO II

5

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

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de un agitador y un termómetro, se introducen 6,9 g (0,03 moles) de ácido 2-metoxi-5-metilsulfonilbenzoico y 7 g (0,06 moles) de N,N-dietiletildiamina.

Se calienta a 100°C y se añaden 6,5 g (0,045 moles) de anhídrido fosfórico. Al cabo de unos minutos, la temperatura se eleva a 135°C. Se continúa el calentamiento y se deja reaccionar veinte minutos a 150°C. Después se enfría a unos 100°C, se añaden 80 ml de agua, y, después de la disolución total, se alcaliniza con 20 ml de sosa. Se deja enfriar, se somete a extracción tres veces con 50 ml de cloruro de metileno, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo vacío. El residuo se toma de nuevo en 20 ml de agua y 2 ml de sosa. Se filtra, se lava el producto con agua, y se seca en estufa a 50°C.

13.11.74

Se obtienen 6,6 g (Rend.: 67%) de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida (P. de f. 118°C).

EJEMPLO III

5

N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida.

10

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de un agitador y un termómetro, se colocan 7,3 g (0,03 moles) de ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico, y 6,8 g (0,053 moles) de N-etil-2-aminometilpirrolidina.

15

Se calienta hasta 100°C y se añaden 6,3 g (0,044 moles) de anhídrido fosfórico. La reacción es muy exotérmica. Se mantiene el calentamiento y la temperatura alcanza 160°C. Se deja reaccionar durante unos quince minutos. Después se enfría a 100°C, se añaden 50 ml de agua, y se alcaliniza con sosa. Se deja enfriar hasta temperatura ordinaria, y la dis-

20

lución acuosa se somete a extracción tres veces con 50 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en etanol y se acidifica con alcohol clorhídrico. Se deja crist-

25

lizar en el refrigerador, se filtra, se lava el pro-

ducto con un poco de alcohol, y se seca en estufa a 50°C.

5 Se obtienen 8,1 g (Rend.: 69%) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida (P. de f. 186°C).

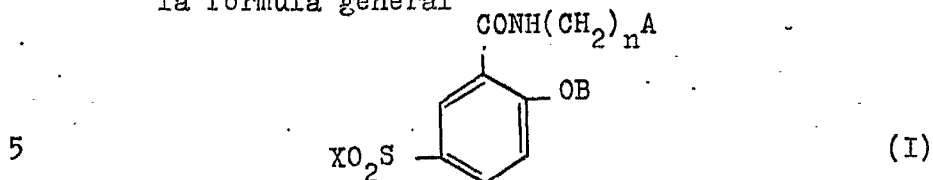
10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 28 de Septiembre de 1973, bajo el número 73/35095, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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.- Procedimiento de preparación de

benzamidias disustituídas en las posiciones 2 y 5 de la fórmula general



así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y sus sales de amonio cuaternario, siendo en la fórmula (I)

10 - A, o bien un radical mono- o dialcoholamino de bajo peso molecular, en el que los grupos alcohol pueden estar enlazados formando un ciclo con o sin nitrógeno, oxígeno o azufre, y pudiendo el átomo de nitrógeno, cuando el ciclo lo contiene, estar unido a un grupo alcohol de bajo peso molecular, siendo los ciclos así formados, por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazino, morfolino y tiazolidinilo, o bien un radical heterocíclico de la forma

15

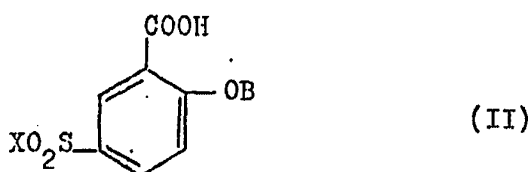


siendo R un radical alcohol de bajo peso molecular, o alqueno, y m un número entero inferior a 4, y - B

25 un radical alcohol de bajo peso molecular o un radi-

cal alqueno, y - n = 1 ó 2; y - X un radical amino, mono- o dialcoholamino, alcohol o alqueno, cuyo procedimiento consiste en partir de un ácido benzoico disustituido en las posiciones 2 y 5, de fórmula

5



10

donde B y X tienen los mismos significados que anteriormente, y hacerle reaccionar con una amina de fórmula



15

donde A tiene el mismo significado que anteriormente, en presencia de anhídrido fosfórico, para obtener la benzamida deseada de fórmula (I).

20

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, que consiste en hacer reaccionar el ácido 2-metoxi-5-sulfamidoilbenzoico con la 1-etil-2-aminometilpirrolidina en presencia de anhídrido fosfórico, para obtener la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamidobenzamida.

25

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, que consiste en hacer reaccionar el ácido 2-metoxi-5-me-

tilsulfonilbenzoico con la N-dietilaminoetilamina en presencia de anhídrido fosfórico, para obtener la N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que consiste en hacer reaccionar el ácido 2-metoxi-5-etilsulfonilbenzoico con la 1-etil-2-aminometilpirrolidina en presencia de anhídrido fosfórico, para obtener la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida).

10 5ª.- Procedimiento de preparación de benzamidas disustituídas 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 cara.

15 Madrid, 26 JUN 1976

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

