

28 OCT. 1974

430656

P.- 58.636

107

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.	C07c, D
----------	---------

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

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

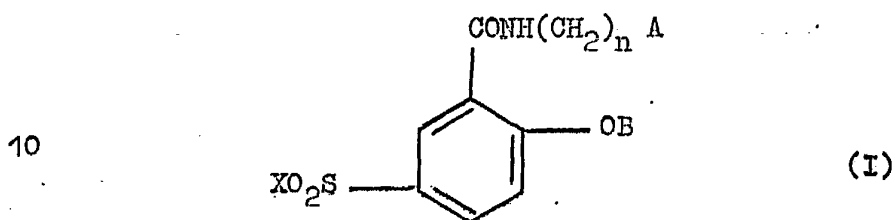
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BENZAMIDAS DISUSTI  
TUIDAS EN LAS POSICIONES 2 Y 5"

(Clase Internacional C07c, C07d)

- 1 -

26-10-74

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



En la fórmula (I):

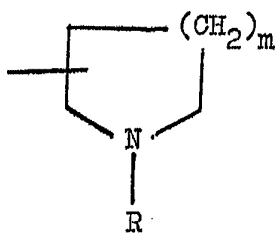
15 - A puede ser - un radical monoalcoholamino o dialcoholamino de bajo peso molecular en el cual los grupos alcoholo pueden estar unidos para formar un anillo con o sin nitrógeno, oxígeno o azufre.

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

o bien un radical heterocíclico de la forma:

21-10-74.

5



siendo R un radical alcoholo de bajo peso molecular o alquenilo;

siendo m un número entero inferior a 4.

10 - B puede ser un radical alcoholo de bajo peso molecular o un radical alquenilo;

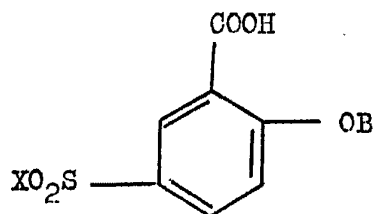
n = 1 ó 2

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

15

El procedimiento del invento consiste en partir de un ácido benzoico disustituido en las posiciones 2 y 5, de fórmula:

20



(II)

donde B y X tienen los mismos significados descritos anteriormente y tratarlo con una amina de fórmula:

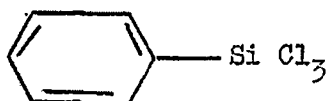
25

21-10-74.



donde A tiene el mismo valor descrito anteriormente en presencia de triclorofenilsilano de fórmula:

5



10

de forma que se obtenga la benzamida deseada de fórmula (I).

La preparación de los compuestos siguientes se da como ejemplo y esto, sin limitar en absoluto el invento.

#### E J E M P L O I

15

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

20

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto de un agitador, un refrigerante con tubo de cloruro cálcico y una ampolla de bromo, se introdujeron 2,3 g (0,01 mol) de ácido 2-metoxi-5-sulfamido-benzoico, 3,8 g (0,03 mol) de N-etil-2-aminometilpirrolidina y 30 ml de dioxano.

25

21-10-74.

Se agitó durante 30 minutos y se añadieron gota a gota 3,2 g (0,015 mol) de triclorofenilsilano. Se calentó durante 6 horas a reflujo, se enfrió, se eva

poró el disolvente bajo vacío y se recogió el residuo en 30 ml de agua. Se acidificó con ácido clorhídrico, se llevó a reflujo, se filtró en caliente y se añadió amoníaco sobre el filtrado caliente. Se llevó durante dos minutos a ebullición, se enfrió y se dejó cristalizar en el refrigerador. Se filtró, se lavó con agua y se se-  
5 có el producto en estufa a 50°C.

Se obtuvieron 2 g (Rendimiento: 60%) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamidobenzamida) P. de F: 179°C.  
10

#### E J E M P L O II

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

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto de un agitador, una ampolla de bromo y un refrigerante coronado por un tubo de cloruro de calcio, se introdujeron 2,2 g (0,0095 mol) de ácido 2-metoxi-5-metilsulfonilbenzoico, 3,5 g (0,03 mol) de N,N-dietiletilediamina y 25 ml de dioxano.  
15

Se agitó durante 30 minutos y se añadieron, gota a gota, 3 g (0,0145 mol) de triclorofenilsilano. Se calentó durante 6 horas a reflujo, se enfrió, se evaporó el disolvente bajo vacío y el residuo se recogió en 25 ml de agua. Se acidificó con ácido clorhídrico, se filtró y se alcalinizó el filtrado con sosa. Se dejó cristalizar en el refrigerador, se filtró, se lavó con  
20  
25

21-10-74.

agua y se secó el producto en estufa a 50°C.

Se obtuvieron 2,1 g (Rendimiento: 68%) de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida (P. de F. : 116°C.).

5

E J E M P L O III

N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilben-  
zamida

10

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de un agitador, un refrigerante que contiene un tubo de cloruro de calcio y una ampolla de bromo, se introdujeron 2,45 g (0,01 mol) de ácido 2-metoxi-5-etil sulfonilbenzoico, 3,85 g (0,03 mol) de N-etil-2-amino-metilpirrolidina y 50 ml de dioxano.

15

Se agitó durante 30 minutos y se añadieron, gota a gota, 3,2 g (0,015 mol) de triclorofenilsilano. Se calentó durante 6 horas a reflujo, se enfrió, se evaporó el disolvente bajo vacío y se recogió el residuo en 50 ml de agua. Se acidificó con ácido clorhídrico, se filtró y se alcalinizó el filtrado con sosa.

20

La suspensión obtenida se extrajo tres veces con 25 ml de cloruro de metileno y se secó la solución orgánica con sulfato de magnesio. Se filtró, se evaporó el disolvente bajo vacío, se disolvió el residuo en acetona y acidificó con ácido clorhídrico. Se dejó cristalizar durante una noche en el refrigerador, y los cristales

25

21-10-74.

se filtraron y secaron en estufa a 50°C. El producto se recristalizó en la cantidad mínima de alcohol.

Se obtuvieron 1,6 g (Rendimiento: 41%) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida (P. de F. 18520).

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 4 de Octubre de 1973, bajo el Nº 73/35601, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

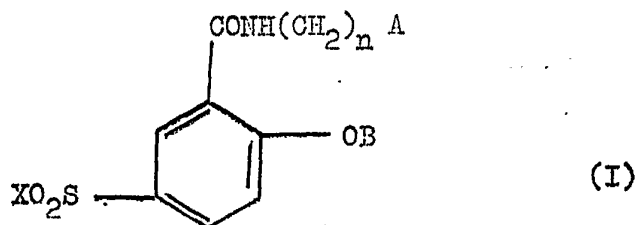
10

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:

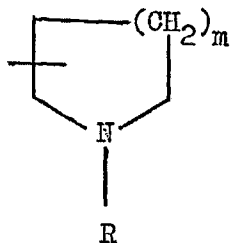
15

1ª.- Procedimiento de preparación de benzamidas disustituidas en las posiciones 2 y 5 de fórmula general:

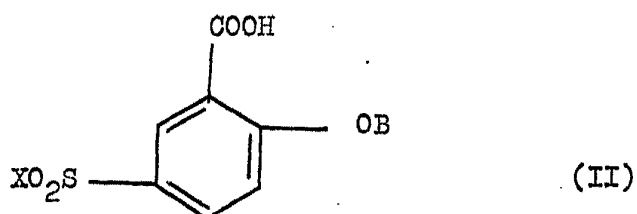
21-10-74.



así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y sus sales de amonio cuaternarias: siendo A en la fórmula (I) un radical monoalcoholamino o dialcoholamino de bajo peso molecular en el cual los grupos alcoholos pueden estar unidos juntos para formar un anillo con o sin nitrógeno, oxígeno o azufre, sucediendo que cuando el anillo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar unido a un grupo alcoholo de bajo peso molecular, siendo los anillos así formados por ejemplo: pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazino, morfolino, tiazolidinilo, o bien un radical heterocíclico de la forma:



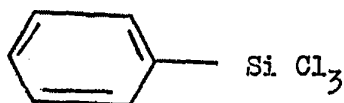
5 siendo R un radical alcoholo de bajo peso molecular o alquenoilo; siendo m un número entero inferior a 4; B puede ser un radical alcoholo de bajo peso molecular o un radical alquenoilo; n = 1 ó 2, X puede ser un radical amino, monoalcoholamino o dialcoholamino, alcoholo o alquenoilo, caracterizado porque dicho procedimiento consiste en partir de un ácido benzoico disustituido en las posiciones 2 y 5, de fórmula:



10 donde B y X tienen los mismos significados anteriormente descritos y tratarlo con una amina de fórmula:



donde A tiene el mismo valor descrito anteriormente en presencia de triclorofenilsilano de fórmula II



21-10-74.

de forma que se obtenga la benzamida deseada de fórmula (I).

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, para la preparación de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamidobenzamida.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, para la preparación de N-(dietilaminometil)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, para la preparación de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-etilsulfonilbenzamida.

5ª.- 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 cara.

Madrid,  
P.A.

28 OCT. 1974

Oscar de Elzaburu  
Por Poder