

433645

CONCEDIDA

-9 JUN. 1976

Int. Cl.: C07D//A61K

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION
ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE; de na-
cionalidad francesa, con domicilio en 14, Rue du Val d'Or
SURESNES (Francia), y que ha de recaer sobre: PROCEDIMIE
5 TO DE OBTENCION DE NUEVAS BENCENOSULFONAMIDAS*.

Memoria Descriptiva

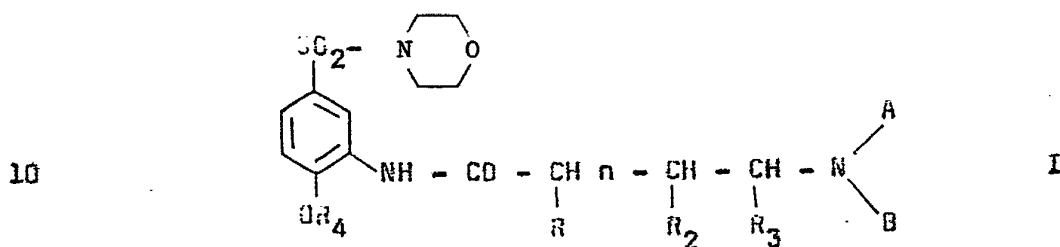
El registro de la Patente de Invención que se se
10 licita tiene por objeto garantizar la explotación exclusi-
va en todo el territorio nacional y sus posesiones de un -
procedimiento de obtención de nuevas bencenosulfonamidas,
conforme se describe a continuación.

POOR
QUALITY

233645

El presente invento tiene por objeto un procedimiento de obtención de nuevas bencenosulfonamidas. El invento tiene más particularmente por objeto las m-amino bencenosulfonamidas disustituidas.

5 El invento comprende un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I



en donde:

n representa un número entero que varía de 0 a 3

R representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior

15 R4 representa un radical alcoilo inferior o un radical alqueno inferior

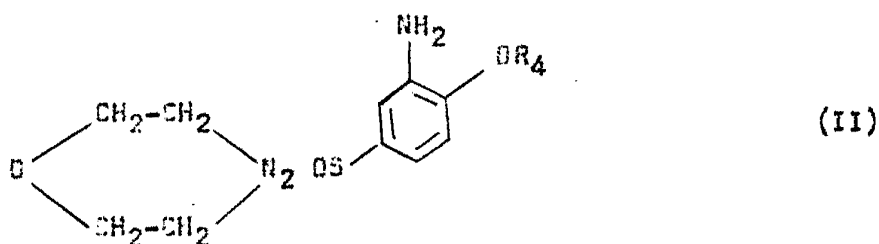
R2 representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con A una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y, en este caso B es un radical alcoilo inferior y

20 R3 es hidrógeno o un radical alcoilo inferior

R3 representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con A una cadena alcoileno, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, eventualmente interrumpida por un heteroátomo.

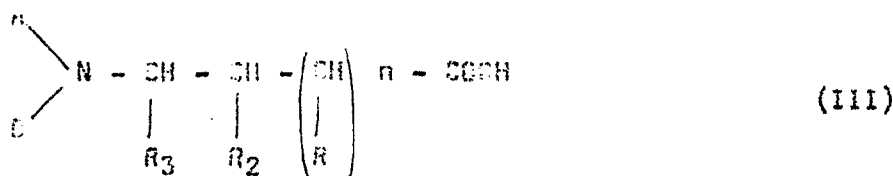
25 A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alcoilo inferior, o forman con el átomo de nitrógeno al cual están ligados una estructura heterocíclica saturada que tiene de 3 a 7 eslabones y que puede, además, incluir otro heteroátomo, consistiendo dicho procedimiento en condensar una m-amino bencenosulfonamida de fórmula general

5



en donde el sustituyente R tiene el significado -
 dado anteriormente, con un ácido aminoalcoil carboxílico de
 fórmula general

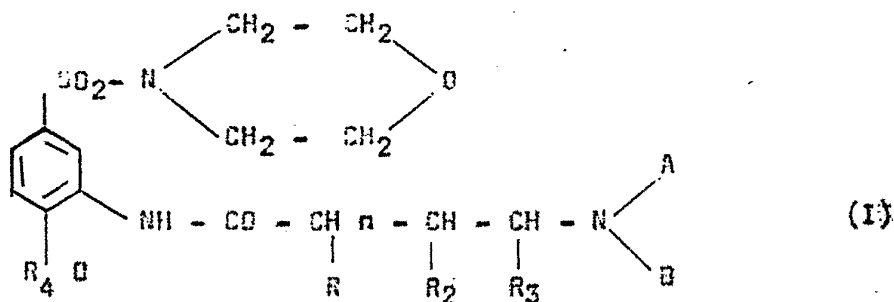
10



15

en donde los sustituyentes A, B, R, R₂, R₃ y n -
 tienen los significados dados anteriormente
 o uno de sus derivados funcionales
 para obtener la anilida correspondiente de fórmula general I

20



25

en donde la definición de los sustituyentes permanece inaltg
 rada, que se puede, llegado el caso, salificar mediante adi-
 ción de un ácido mineral u orgánico o desdoblarse en sus isó-
 meros ópticos cuando la fracción aminoalcoilcarboxílica com-
 prende por lo menos un átomo de carbono asimétrico.

30

Igualmente es posible utilizar un ácido aminoalcoile
 carboxílico de fórmula general III ópticamente activo o previa

mente descompuesto. La anilida obtenida por condensación queda yé, por esto, desdoblada.

El derivado funcional del ácido de fórmula general III puede ser un halogenuro como el cloruro o el bromuro de ácido, un éster como un éster de alcoilo de bajo peso molecular o un éster de fenilo o nitrofenilo, un anhídrido o un anhídrido mixto obtenido in situ mediante reacción con un dicicloalcoilo o una dialcoilcarbodiimida, con etoxiacetileno, con un halogenoformiato de alcoilo o con bromuro de cianógeno.

Preferentemente, se utilice cloruro de ácido en presencia de un aceptor de hidrácida como, por ejemplo, la piridina, la trietilamina, la 4-dimetilaminopiridina, la colidina o la hexametilfosforotriamida.

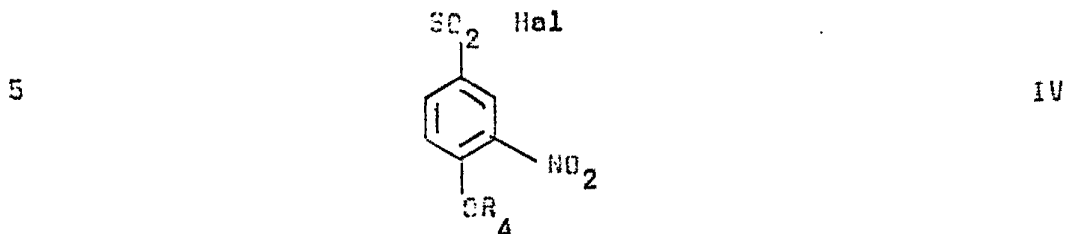
En la fórmula I y en lo que sigue, el término alcoilo inferior designa un radical hidrocarbonado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en cadena recta o ramificada.

Los sustituyentes A y B o R_2 y A' o R_3 y A pueden formar con el átomo de nitrógeno adyacente una estructura cíclica saturada como, por ejemplo, la piperidina, la pirrolidina, la hexametenimina o la aziridina. Esta estructura cíclica puede incluir, además, otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por oxígeno, nitrógeno y azufre. Unos ejemplos de tales heterocíclicos son la oxazolidina, la isooxazolidina, la morfolina, la tiemorfolina, la piperazina o la hexahidroazocina.

Estos heterocíclicos pueden comprender también uno o varios sustituyentes alcoilo inferior, un radical fenilo o un radical hidroxietilo como, por ejemplo, 2,6-dimetil-piperidina, N-fenil piperazina o N-hidroxietil piperazina.

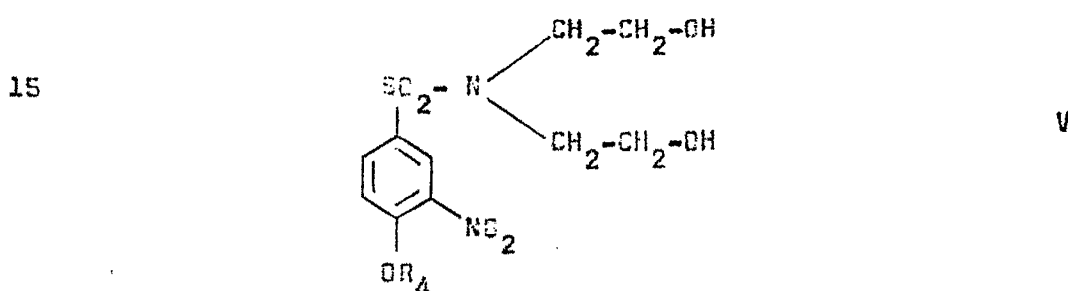
El invento comprende además otro procedimiento para

obtener los compuestos de fórmula general I, caracterizado -
porque se condensa un halogenuro de nitrobenzenosulfonilo que
responde a la fórmula general IV

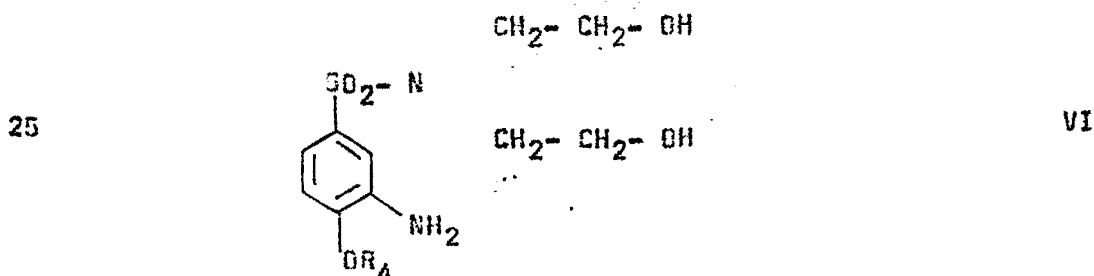


en donde R₄ tiene el significado dado anteriormente
y Hal es un átomo de fluor, cloro o bromo

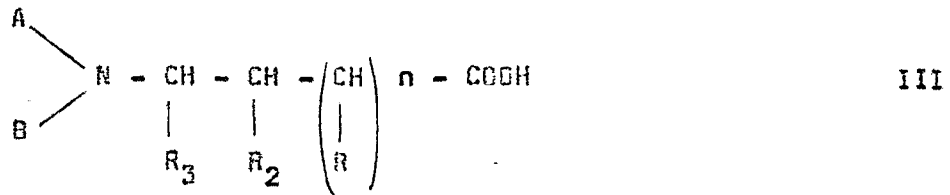
10 con la dietanolamina para obtener el derivado di
(β hidroxietil) sulfamiloado correspondiente de fórmula ge-
neral V,



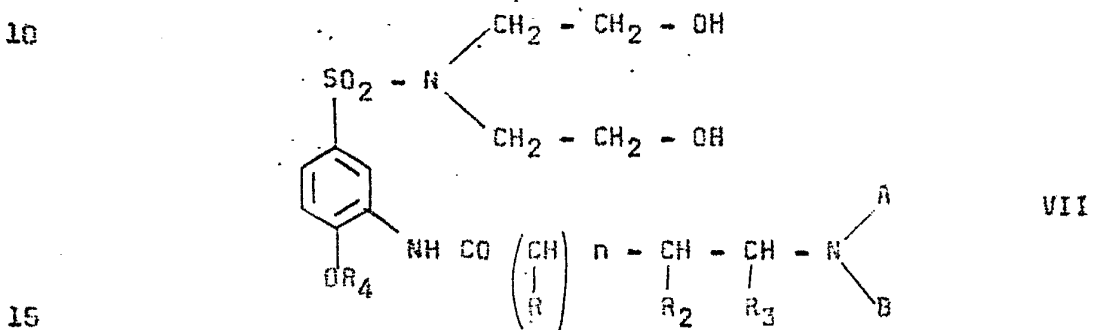
en donde la definición de R₄ permanece inalterada
20 se somete éste a la acción de un agente reductor para formar
la anilina correspondiente de fórmula general VI



en donde la definición de R₄ permanece inalterada,
se condensa esta amina con un ácido aminoalcoilcarboxílico de
30 fórmula general III



5 en donde la definición de los sustituyentes A, B, R₃, R₂, R y n permanece inalterada, o uno de sus derivados funcionales para obtener la anilida correspondiente de fórmula general VII



15 en donde la definición de los sustituyentes A, B, R, R₂, R₃ y n permanece inalterada,

que se deshidrata en medio ácido para obtener un compuesto de fórmula general I que se puede, llegado el caso, salificar mediante adición de un ácido mineral u orgánico o desdoblarse por salificación con ayuda de un ácido orgánico carboxílico, sulfónico o fosfórico ópticamente activo.

De acuerdo con unos modos particulares de realización de este procedimiento, la reducción de los compuestos de fórmula general V se realiza bien por medio de un metal en medio ácido como, por ejemplo el hierro en medio clorhídrico o el zinc en presencia de ácido acético, o con ayuda de un hidruro mixto de metal alcalino en presencia de un halogenuro de aluminio como, por ejemplo, el borohidruro potásico en presencia de cloruro de aluminio, o con ayuda de un borohidruro de

metal alcalino en presencia de una sal de paladio.

La deshidratación de los compuestos de fórmula general VII se realiza por acción de un ácido mineral y, particularmente del ácido clorhídrico.

5 El invento abarca también la obtención de las sales de los compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico, preferentemente un ácido terapéuticamente compatible. Entre los ácidos utilizables, se pueden citar, principalmente, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido piválico, el ácido tártrico, el ácido cítrico, el ácido piruvico, el ácido aspártico, el ácido cetogulónico, el ácido -
10 bencenosulfónico, el ácido isetiónico, el ácido etanosulfónico o el ácido glucosa fosfórico.

15 El invento abarca también la obtención de los compuestos ópticamente activos de fórmula general I. Cuando la cadena aminoalcoilada comprenda por lo menos un átomo de carbono asimétrico, los compuestos pueden desdoblarse en sus isómeros ópticos por salificación con ayuda de un ácido ópticamente activo como el ácido ebiático o el ácido d-tartrico. Igualmente,
20 es posible utilizar una materia prima previamente descompuesta con miras a obtener un compuesto de fórmula general I en forma ópticamente activa.

Entre los compuestos del invento, se pueden citar
25 más particularmente los compuestos siguientes:

- 1-(N-metil'2-piperidil) acetilamino 2-metoxi 5-morfolinilsulfonilbenceno.
- 1-(NN-dietylaminopropionilemino) 2-metoxi 5-morfolinilsulfonilbenceno.
- 30 - 1-(N-E-ethylpiperidil)carboxamido 2-metoxi 5-morfo

linilsulfonilbenceno.

Los compuestos del invento se distinguen por unas interesantes propiedades farmacológicas. En particular, presentan unas propiedades antisecretorias gástricas y una acción estimulante en la evacuación gástrica. Se diferencian de los compuestos anteriormente descritos por la ausencia de propiedades anti-eméticas y un ligero efecto depresor en el sistema nervioso central.

Los productos del invento encuentran una aplicación en gastro-enterología para la prevención o el tratamiento de las molestias digestivas ligadas a perturbaciones psicosomáticas, la hipersecreción y la úlcera gastroduodenal.

Se emplean en forma de composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo por lo menos un compuesto de fórmula general I o una de sus sales terapéuticamente compatible en mezcla con un excipiente inerte farmacéutico.

Con miras a la administración por vía bucal, parenteral, rectal, perlingual o percutánea, las composiciones farmacéuticas se presentan en forma de comprimidos sin revestir o revestidos, píldoras, grageas, granulados, suspensiones o soluciones bebibles o inyectables, acondicionadas en ampollas frascos de dosis múltiples o en jeringas auto-inyectables, supositorios, comprimidos sublingüales.

La posología puede variar según la edad del sujeto, la indicación terapéutica y la vía de administración. La misma oscila entre 20 y 400 mg por día y entre 10 y 100 mg por toma unitaria en el adulto.

Las materias primas de partida son productos conocidos. Las sulfonamidas de fórmula general II se obtienen principalmente utilizando el método descrito por Steinkopf J.Prakt.

Chem, 117 (1927), 1, que consiste en preparar el fluoruro o el cloruro de ácido 1-OR₄ 2-nitrobencenosulfónico y en condensarlo con morfolina.

5 Cuando no se conocen, se facilite su preparación detallada.

Los ácidos aminoalcoilcarboxílicos o sus derivados funcionales se describen en la literatura. En particular cuando son cíclicos, se obtienen en general por hidrogenación catalítica del ácido heteroaromático correspondiente y a continuación alcoholación en nitrógeno.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento, no limitándolo en modo alguno.

Preparación de las materias primas

Fase A

15 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil nitrobenceno

Se disuelven 2,52 g de cloruro de 2-nitroanisol 4-sulfonilo en 25 cm³ de trietilamina. Se añade 1 ml de morfolina y se calienta a 60° la mezcla reaccional durante 2 horas. La mezcla se deja que vuelva a la temperatura ambiente y se diluye con 50 ml de agua bajo agitación. La agitación se continúa durante una hora. El precipitado de morfolida se separa, se escurre, se lava con agua y luego con ácido clorhídrico, diluido hasta neutralidad de las aguas de lavado y, por último, con agua. El 2-metoxi 5-morfolinil sulfonil nitrobenceno sin refinar se recrystaliza en etanol mediante calor y frío. Los cristales amarillos se separan, se aclaran con alcohol frío y se secan. Se utilizan así para la fase siguiente de la síntesis.

Fase B

2-metoxi 5-morfolinilsulfonil anilina

Se ponen en suspensión, en 50 ml de agua, 2 g de 2-metoxi -
5-morfolinilsulfonil nitrobenzono, 0,5 g de limallas de hie-
5 rro y se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico. La mezcla agita-
da se mantiene cerca de los 10° mediante un baño de agua. Des-
pués de la terminación del desprendimiento gaseoso, el exceso
de hierro se separa por filtración, la solución ácida se neu-
traliza con precaución mediante adición de carbonato de sosa
10 y a continuación se agota en tres tomas mediante éter isopropi-
lico. Las fases etéreas se juntan, se lavan con agua, se se-
can sobre sulfato de sodio, se filtran y a continuación se eva-
poran a sequedad.

El residuo seco de 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil ani-
15 lina se disuelve en 10 ml de metanol, luego se adiciona éter -
de petróleo hasta el comienzo de cristalización. Se deja repo-
sar una noche en frigorífico y luego se separan los cristales
que se escurren y secan al vacío. De este modo se obtienen 1,76g
de 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil anilina.

20 Del mismo modo, partiendo de cloruro de 2-nitrofenetol
4-sulfonilo se obtiene la 2-etoxi 5-morfolinilsulfonil anilina;
partiendo de cloruro de 1-aliloxi 2-nitrofenil 4-sulfonilo se
obtiene la 2-aliloxi 5-morfolinil sulfonil anilina.

EJEMPLO I

25 1 / (N-2-metilpiperidil) acetilamino / 2-metoxi 5-morfolinilsul-
fonil benzono

Se disuelven en 50 ml de dimetilsulfoxido 1,85 g de (1-metilpi-
peridil-2) acetato de etilo, 2,70 g de 2-metoxi 5-morfolinilsul-
fonil anilina y 0,50 g de una dispersión de hidruro sódico en -
30 aceite de vaselina. Se agita durante una noche a temperatura de

laboratorio y se vierte la mezcla reaccional en una mezcla de hielo y agua. El precipitado cristalino se separa, se lava con agua y luego se encurra, se aclara con algunos ml de pentano y luego se seca al vacío.

5 Así se obtienen 3,39 g de 1-(N-2-metilpiperidil) acetilamino 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno que se recristalice para el análisis del benceno.

 El rendimiento final es de 3,39 g, o sea el 65 % del teórico. El (1-metil-2-piperidil) acetato de etilo se obtiene según el procedimiento descrito por Sperber y Col, J. of
10 Am. Chem. Soc. 81, 754 (1959).

 Del mismo modo, al comienzo de la preparación de la 2-etoxi 5-morfolinilsulfonilamolina, se obtiene el 1-(N-2-metilpiperidil) acetilamino 2-etoxi 5-morfolinilsulfonil benceno y al principio de la preparación de la 2-aliloxi 5-morfolinilsulfonilamolina, se obtiene el 1-(N-2-metilpiperidil) acetilamino 2-aliloxi 5-morfolinilsulfonil benceno.
15

 Todos estos compuestos pueden transformarse en sales por adición de la cantidad estequiométrica de un ácido mineral u orgánico.
20

EJEMPLO II

1-(3-dietilamino propionilamino) 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno

 Se prepara una solución de 1,82 g de clorhidrato del ácido dietilamino propiónico en 20 ml de piridina a la cual se añaden 10 ml de benceno y 2,18g de dicitclohexilcarbodiimida. Se deja reposar una hora bajo agitación a temperatura ambiente.
25

 El precipitado se separa por filtración y se añade al filtrado una solución de 1,5 g de 2-metoxi 5-morfolinilsul
30

fonilanilina en 20 ml de piridina.

La mezcla se mantiene bajo agitación durante 2 horas.

5 Seguidamente se deja que la mezcla reaccional vuelva a la temperatura ambiente y se vierte en 50 ml de agua. Se deja en contacto con la misma una hora y a continuación se separa el precipitado que se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado y seguidamente se seca al vacío.

10 De este modo se obtienen 2,61 g de 1-(3-dietilaminopropionilamino) 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno.

El 1-(3-dietilaminopropionilamino) 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno puede obtenerse igualmente según el modo de realización siguiente:

15 en unmatraz de cuello triple se introducen sucesivamente 7,2 g de clorhidrato del ácido 3-dietilaminopropiónico y 180 ml de hexametilfosforotriamida redestilado. La suspensión así formada se enfría con un baño de agua de hielo y se añaden 2,90 ml de cloruro de tionilo, manteniendo siempre la temperatura interna entre + 5 y + 10°C. La solución amarilla se man-
20 tiene bajo agitación durante dos horas a temperatura ordinaria. A continuación, se añade en pequeñas fracciones 10,9g de 2-metoxi 5-morfolinilsulfonilanilina, manteniendo la temperatura del medio reaccional entre + 5 y + 10°C. A continuación se deja bajo agitación a esta temperatura durante 20 minutos hasta
25 que el medio se haya solubilizado, y luego durante 4 horas a temperatura ordinaria.

Después de una noche de reposo se añaden 1000 ml de éter. Se obtiene un precipitado que se deja decantar. Se separa la fase etérea y luego aísla el precipitado por filtración.
30 Se seca someramente y luego se lava con acetona. De este modo

se obtienen 20,7 g de 1-(3-dietilaminopropionilamino) 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno sin refinar que se purifica por + recristalización de acetona. Se obtienen de este modo 11,3 g = de producto puro o sea un rendimiento del 65,5 %.

5 El 1-(3-dietilamino propio nilamino) 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno funde a 184°.

EJEMPLO III

1-(N-3-etilpiperidil) carboxamido (2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno

10 Operando como en la Fase A de la preparación de materias primas, a partir de 2,52 g de cloruro de 2-nitroanisol 4-sulfonilo y de 1,60 g de dietanolamina, se obtiene el 2-metoxi 5-di-(β -hidroxietil) sulfamoil nitrobenceno. Mediante - reducción del 2-metoxi 5-di-(β -hidroxietil) sulfamoil nitrobenceno según el modo operatorio de la fase B de preparación de materias primas, se obtiene la 2-metoxi 5-di-(β -hidroxietil) sulfamoil anilina.

Fase A

20 La 2-metoxi 5-di-(β -hidroxietil) sulfamoil anilina se disuelve en 30 ml de benceno y 5 ml de trietilamina. Se añade una solución de cloruro de (1-etilpiperidinil-3) carbonilo en 20 ml de benceno enfriando la mezcla reaccional por - debajo de los 10°C durante la adición. Se mantiene bajo agitación durante 6 horas a temperatura ambiente y luego durante 1 hora a 60°. Se deja que la mezcla vuelva a su temperatura ambiente y luego se destila el disolvente a sequedad bajo vacío.

25 Se toma de nuevo el residuo seco mediante 20 ml de éter isopropílico, se lava con agua y luego con ácido clorhídrico diluido y luego otra vez con agua. Se seca y evapora a sequedad. De este modo se obtiene el 1-[N-3-etilpiperidil)

30

carboxamido] 2-metoxi 5-di(β -hidroxietil) sulfamoilbenceno que se recristaliza para el análisis del acetonitrilo.

El cloruro de (1-3-etilpiperidinil) carbonilo se prepara a partir del 1-etilpiperidinilcarboxilato de metilo [descrito por Sperber J. of Am. Chem Soc. 81, 704 (1959)] que se hidroliza en medio clorhídrico diluido para obtener el clorhidrato del ácido (1-3-etilpiperidinil) carboxílico. Este último se transforma en su cloruro por acción del cloruro de tionilo en medio etéreo.

El 1- [(N-3-etilpiperidil) carboxamido] 2-metoxi 5-di-(β -hidroxietil)sulfamol benceno puede, igualmente, obtenerse condensando la 2-metoxi 5-di-(β -hidroxietil) sulfamoil anilina con cloruro de (1-etilpiperidil-3) carbonilo preparado in situ por la acción del cloruro de tionilo sobre el ácido (1-etilpiperidil-3) carboxílico en hexametilfosforotriamida.

Fase B

Se disuelven 6,5 g de 1- [(N-etilpiperidil-3) carboxamido] 2-metoxi 5-di-(β -hidroxietil) sulfamoil benceno obtenido según uno de los modos operativos de la fase A - en 25 ml de metilcelosolve. Se añade 1 g de sosa cáustica y se destila la mezcla en vacío, al vapor. El destilado se recoge en 10 ml de ácido clorhídrico al 35 % y se mantiene a 50°C durante 4 horas. Al cabo de este tiempo, el clorhidrato de 1- [(N-etilpiperidil-3) carboxamido] 2-metoxi 5-morfolinilsulfonil benceno que se ha precipitado, se separa y se seca. El rendimiento de clorhidrato es del orden del 65 %. El clorhidrato se pone en suspensión en 25 ml de etanol acuoso, se trata con óxido de calcio y luego se agota en tres tomas mediante éter. Las fases etéreas se separan, se lavan con agua, y luego se secan, se filtran y se evaporan a sequedad. De este

modo se obtiene un rendimiento de 45 % aproximadamente de
1- [(N-etilpiperidil-3) carboxamido] 2-metoxi 5-morfolinil-
sulfonil benceno.

Operando del mismo modo que al comienzo de un derivado
5 vado 2-etoxilado, 2-butoxilado, 2-isopropoxilado o 2-aliloxi-
lado, se obtiene respectivamente la 2-etoxi o la 2-butoxi o
la 2-isopropoxi o la 2-aliloxi 5-morfolinilsulfonil 1-(3-dig-
tilaminopropionilamino) benceno.

Estos compuestos pueden a continuación transformarse
15 se en sales por adición de la cantidad estequiométrica de un
ácido como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sul-
fúrico, el ácido acético o el ácido benzenosulfónico.

EJEMPLO IV

Estudio farmacológico de los compuestos del invento.

15 a) Determinación de la toxicidad aguda.

La dosis letal media (DL₅₀) está determinada sobre
20 lotes de ratones machos, en ayunas la víspera de la prueba. -
Está calculada gráficamente a partir de un mínimo de 4 dosis.
Los animales se mantienen en observación durante 8 días y se
cuentan las mortalidades durante este período.

La DL₅₀ por administración intraperitoneal de los
productos del invento oscile entre 250 y 500 mg/kg.

b) Investigación de una acción anti-emética.

25 La acción anti-emética ha sido investigada sobre
lotes de perros después de una inyección sub-cutánea de 100
µg/kg de apomorfina. Se administraron cuatro dosis de cada -
producto.

Mientras que la 1-(N-2-etilpirrolidinil acetil) -
2-metoxi 5-sulfonil anilina, tomada como sustancia de refe-
30 rencia, inhibe al 100 % los vómitos provocados por la apomor-

fina, los compuestos del invento muestran una ausencia de acción anti-emética a esta dosis.

c) Evacuación gástrica.

5 La acción estimulante de los productos del invento en la evacuación gástrica ha sido determinada por la técnica descrita por Brodie y Kundratz (Feder. Proceed. 25 (1965) 714, según la cual se mide la velocidad de evacuación de comprimidos de una resina iónica intercambiadora de iones - comercializada bajo la marca "Amberlite" por la Sociedad Rohm & Haas con un calibre medio de un mm y se introducen por entubado a 10 la rata en ayunas desde hace 12 horas.

En la dosis de 1 mg/kg por vía sub-cutánea, los compuestos del invento consiguen un aumento de la evacuación gástrica del orden del 50 %. A título de comparación, la 1-(N-2-etilpirrolidinil acetil) 2-metoxi 5-sulfamoil anilina aumenta 15 el 50 % la evacuación gástrica en dosis de 44 mg/kg.

d) Acción en las secreciones gástricas.

La acción inhibidora en las secreciones gástricas ha sido investigada en lotes de ratas por el método de H.G. Shay y Col. Las secreciones gástricas se recogen 4 horas después - 20 de la ligadura del píloro y se determina la acidez gástrica - total con ayuda de un aparato "Auto-pipetting System Radiometer" por medio de una solución de 0,1 N de sosa hasta un pH de 8,45.

25 La dosis media eficaz (DE_{50}) ha sido determinada después de la administración de los compuestos por vía intraperitoneal. Es aproximadamente de 50 mg/kg. En las mismas condiciones, a dosis de 30 mg/kg IP, el producto de referencia es inactivo.

e) Investigación de un efecto sobre el sistema nervioso central

El examen neurológico consiste en investigar las modificaciones del comportamiento después del tratamiento de los lotes de ratones con dosis que oscilan de las dosis farmacológicas a las dosis letales.

5 Con la dosis de 25 mg/kg no se aprecia ninguna modificación del comportamiento; con dosis de 50 mg/kg una ligera disminución de la fuerza muscular; con dosis de 125 y 250 mg/kg una disminución más clara de la fuerza muscular. Con dosis de 10 500 mg/kg los animales mueren rápidamente con convulsiones. Por lo tanto, el único síntoma neurológico apreciable es una ligera acción relajante en la musculatura.

Los productos del invento se caracterizan por consiguiente por una escasa toxicidad, una acción estimulante en la 15 evacuación gástrica, una acción anti-secretoria gástrica sensible, una ausencia de efecto anti-emético y una escasa acción depresora en el sistema nervioso central.

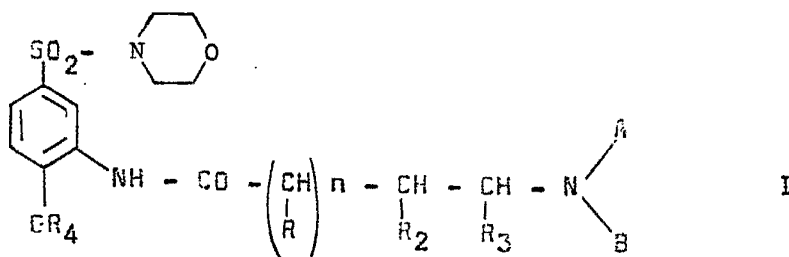
Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

20

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en 14, Rue du Val d'Or, SURCINES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

25 1.- Procedimiento de obtención de nuevas benzocinasulfonamidas de fórmula general I



5

en donde:

n representa un número entero que varía de 0 a 3

R represente hidrógeno o un radical alcoilo inferior

10

R₄ representa un radical alcoilo inferior o un radical alquénilo inferior

R₂ representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con A una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y, en este caso B es un radical alcoilo inferior y R₃ es hidrógeno o un radical alcoilo inferior

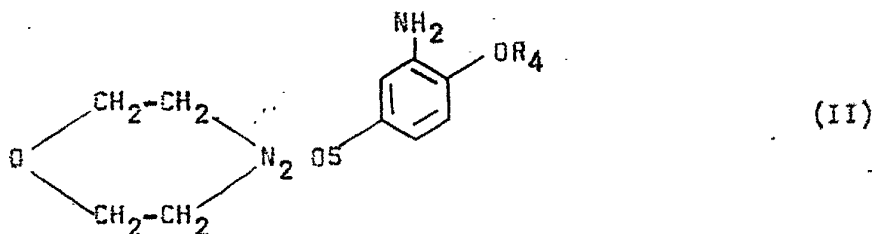
15

R₃ representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con A una cadena alcoileno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono eventualmente interrumpida por un heteroátomo

20

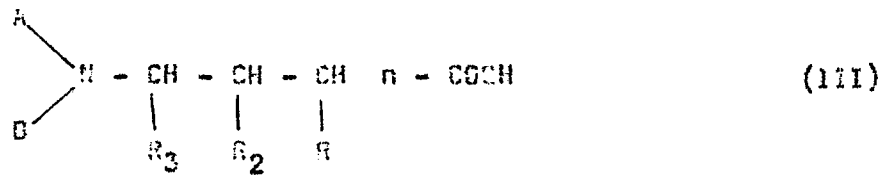
A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alcoilo inferior, o forman con el átomo de nitrógeno, al cual están ligados, una estructura heterocíclica saturada que tiene de 3 a 7 eslabones y que puede, además, incluir otro heteroátomo, caracterizado porque se condensa un m-amino benceno sulfonamida de fórmula general

25



30

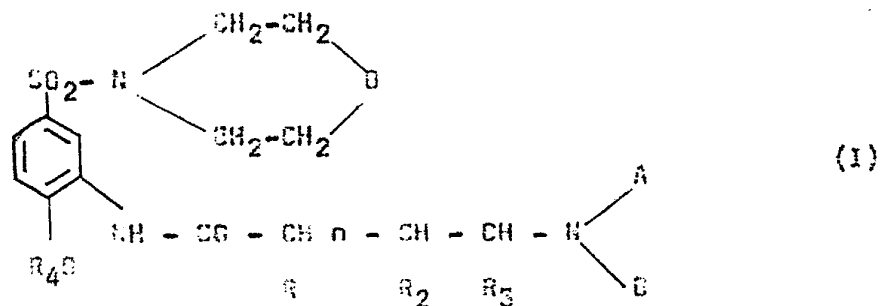
en donde el substituyente R tiene el significado dado anteriormente, con un ácido aminoalcoil carboxílico de fórmula general



5

en donde los sustituyentes A, B, R, R₂, R₃ y n son los definidos anteriormente, o uno de sus derivados funcionales, para obtener la anilida correspondiente de fórmula general I

10



15

en donde la definición de los sustituyentes permanece inalterada, que se puede, llegado el caso, salificar por adición de un ácido mineral u orgánico, o desdoblarse en sus isómeros ópticos cuando la fracción aminoescoilcarboxílica - comprende por lo menos un átomo de carbono asimétrico.

20

2.- Procedimiento de obtención de nuevas bencenosulfonamidas de fórmula general I caracterizado porque se condensa un halogenuro de nitrobenzono sulfenilo que responde a la fórmula general IV

25

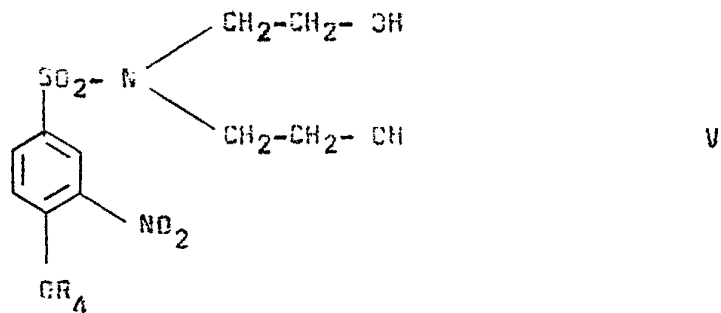


30

en donde R₄ tiene el significado dado anteriormente

y Hal es un átomo de fluor, cloro o bromo con la dietanolemina, para obtener el derivado di-(β-hidroxi-etil) sulfamiloado que corresponde a la fórmula general V

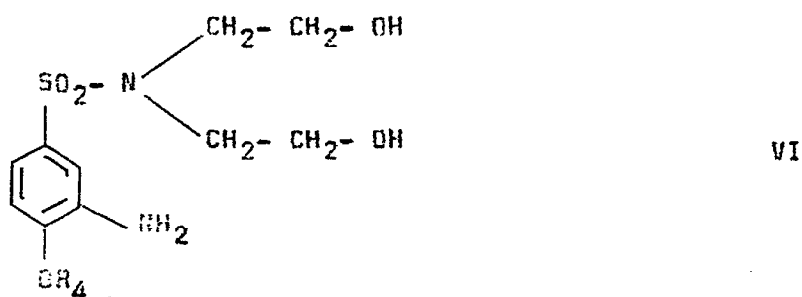
5



10

en donde la definición de R₄ permanece inalterada, se somete este a la acción de un agente reductor para formar la anilina correspondiente de fórmula general VI

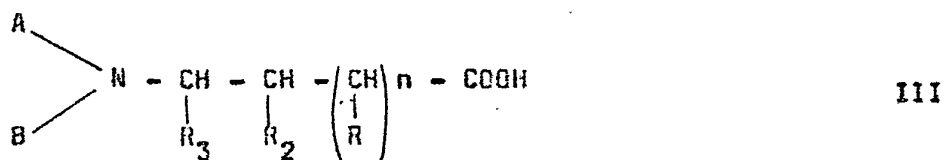
15



20

en donde la definición de R₄ permanece inalterada, se condensa esta amina con un ácido amino alcoilcarboxílico de fórmula general III

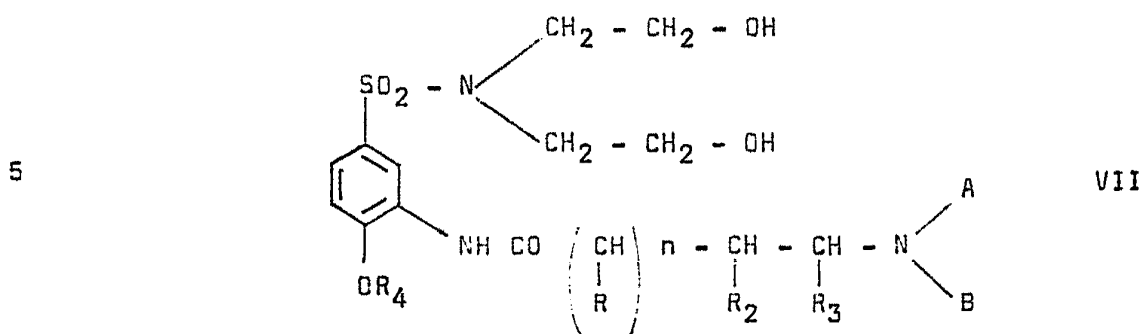
25



30

en donde la definición de los sustituyentes A, B, R₃, R₂, R y n permanece inalterada, o uno de sus derivados funcionales,

para obtener la anilida correspondiente de fórmula general VII



10 en donde la definición de los substituyentes A, B, R, R₂, R₃ y n permanece inalterada, porque se deshidrata en medio ácido para obtener un compuesto de fórmula general I que se puede, llegado el caso, salificar mediante adición de un ácido mineral u orgánico, o desdoblarse por salificación con ayuda de un ácido orgánico carboxílico, sulfónico o fosfórico ópticamente activo.

15

3.- Procedimiento de obtención de nuevas bencenosulfonamidas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 caracterizado porque el derivado funcional del ácido de fórmula general III es un halogenuro como el cloruro o el bromuro de ácido, un éster como un éster de alcoilo de bajo peso molecular o un éster de fenilo o de nitrofenilo, un anhídrido o un anhídrido mixto obtenido in situ por reacción con un dicicloalcoil o un dialcoil - carbodiimida, con etoxi acetileno, con un halogenoformiato de alcoilo o con el bromuro de cianógeno.

20

25 4.- Procedimiento de obtención de nuevas bencenosulfonamidas según la reivindicación 2 caracterizado porque la reducción de los compuestos de fórmula general V se realiza bien por medio de un metal en medio ácido como, por ejemplo, el hierro en medio clorhídrico o el zinc en presencia de ácido acético, o con ayuda de un hidruro mixto de metal alcalino en

30

presencia de un halogenuro de aluminio como, por ejemplo, el borohidruro de potasio en presencia de cloruro de aluminio, o con ayuda de un borohidruro de metal alcalino en presencia de una sal de paladio.

5 5.- Procedimiento de obtención de nuevas bencenosul
fonamidas según la reivindicación 2 caracterizado porque la -
deshidratación de los compuestos de fórmula general VII se -
realize por acción de un ácido mineral y, particularmente, -
del ácido clorhídrico.

10 6.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS BENCENOSUL
FONAMIDAS".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente
que consta de veintidós hojas foliadas y mecanografiadas por
una sola de sus caras.

15

Madrid, 7 de Enero de 1.975

P.A. de Science Unión et Cie., Société
Française de Recherche Médicale

Victor Gil Vega

