



ESPAÑA

20 JUL. 1978

ES

NUMERO	466.366
FECHA DE PRESENTACION	26-1-1978

A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
8443/77 94884/77	27-1-1977 8-8-1977	Japón "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE METASULFONAMIDOBENZAMIDA"		
71 SOLICITANTE (S)		
SHIONOGI & CO., LTD.		(SB. vs. 2673/ BB. 28609)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Masaru OGATA y Hiroshi MATSUMOTO		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-68.000)

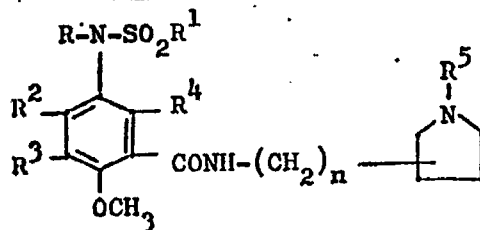
jga

POOR
QUALITY

DERIVADOS DE META-SULFONAMIDO-BENZAMIDA

La presente invención se refiere a derivados de meta-sulfonamido-benzamida y a un procedimiento para la producción de los mismos.

Los derivados de meta-sulfonamido-benzamida proporcionados por la presente invención son compuestos de la fórmula:



[en la cual

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, ciano, o alcanosulfonilo inferior;

R¹ es un grupo alcoholo inferior, fenilo, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, ó alcoholenamino

C₄-C₅;

R² es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alcoholo inferior, dialcoholamino inferior, o alcoxi inferior;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o metoxi;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R⁵ es un grupo alcoholo inferior, alquénilo inferior, cicloalcoholo C₃-C₆, bencilo, o halogenobencilo; y

n es 1 o cero]

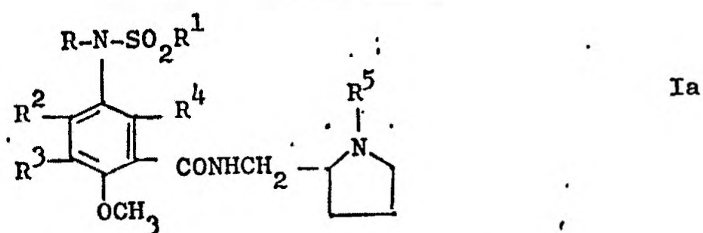
y sus sales de adición de ácido.

Tal como se utiliza en esta memoria descriptiva,

el término "alcohilo inferior" significa un grupo alcohilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono (p.ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.butilo, pentilo, hexilo y análogos). Se prefiere el grupo metilo, excepto que el grupo etilo es el grupo alcohilo preferido para R^5 . El término "grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi recto o ramificado que preferiblemente contiene de 1 a 6 átomos de carbono (p.ej. grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi). El grupo metoxi es el grupo alcoxi inferior preferido. El término "alcanosulfonilo inferior" significa un grupo alcanosulfonilo recto o ramificado que contiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono (p.ej. metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, pentanosulfonilo, etcétera). El grupo metanosulfonilo es el grupo alcanosulfonilo inferior preferido. El término "alcohilamino inferior" significa un grupo alcohilamino recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (p.ej. metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, pentilamino, etcétera), y se prefiere el grupo metilamino. El término "dialcohilamino inferior" significa un grupo dialcohilamino C_2-C_{12} en el que los dos grupos alcohilo son iguales o diferentes (p.ej. dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, etilpropilamino, metilbutilamino, dibutilamino, dihexilamino, etc.). Se prefiere el grupo dimetilamino. El término "alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo recto o ramificado que contiene preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono (p.ej. vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.). El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. El halógeno preferido para R^2 es cloro o flúor. El

término "cicloalcohilo C₃-C₆" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. El grupo ciclohexilo es el grupo cicloalcohilo preferido. El término "grupo alcohilenamino C₄-C₅" significa un grupo pirrolidino o piperidino, y se prefiere el grupo piperidino. El término "halogenobencilo" representado por R⁵ incluye un grupo o-halogenobencilo tal como o-clorobencilo u o-fluorobencilo y un grupo p-halogenobencilo tal como p-clorobencilo ó p-fluorobencilo.

Compuestos preferidos de la fórmula I indicada anteriormente en esta memoria son los de la fórmula:



[en la que

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, ciano, o alcanosulfonilo inferior;

R¹ es un grupo alcohilo inferior, fenilo, amino, alcohilamino inferior, o dialcohilamino inferior;

R² es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alcohilo inferior, dialcohilamino inferior, o alcoxi inferior;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o metoxi;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o de halógeno; y

R⁵ es un grupo alcohilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcohilo C₃-C₆, bencilo o halogenobencilo]

o sus sales de adición de ácido.

Compuestos más preferidos de la fórmula Ia indicada anteriormente en esta memoria son aquellos en los que cada uno de R, R³, y R⁴ es un átomo de hidrógeno; R¹ es un grupo alcoholo inferior, fenilo, amino, metilamino o dimetilamino; R² es un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo; y R⁵ es un grupo etilo o halogenobencilo.

Ejemplos de compuestos de la fórmula I indicada anteriormente en esta memoria son:

- 10 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-metanosulfonamidobenzamida,
N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzamida,
N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-bencenosulfonamidobenzamida,
15 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-(N-cianometanosulfonamido)benzamida,
N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-(N-metiletanosulfonamido)benzamida,
20 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-fluoro-5-metanosulfonamidobenzamida,
N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-etanosulfonamidobenzamida,
N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-propanosulfonamidobenzamida,
25 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-dimetilamino-5-metanosulfonamidobenzamida,
N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-etanosulfonamidobenzamida,
30 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-dimetilaminosulfonamidobenzamida,

- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-butanosulfonamido benzamida,
- 5 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2,3-dimetoxi-5-metanosulfonamidobenzamida,
- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2,4-dimetoxi-5-metanosulfonamidobenzamida,
- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-etanosulfonamidobenzamida,
- 10 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-metanosulfonamidobenzamida,
- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-etil-5-metanosulfonamidobenzamida,
- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-3-metil-5-etanosulfonamidobenzamida,
- 15 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-etil-5-etanosulfonamidobenzamida,
- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-3-metil-5-metanosulfonamidobenzamida,
- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-dimetilaminosulfonamidobenzamida,
- 20 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-6-cloro-5-metanosulfonamidobenzamida,
- N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzamida,
- 25 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-(N-metilmetanosulfonamido)benzamida,
- N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-terc.butilaminosulfonamidobenzamida,
- 30 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-aminosulfonamidobenzamida,

N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-terc.bu-
tilaminosulfonamidobenzamida,

N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-aminosul-
fonamidobenzamida,

5 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-piperidi-
nosulfonamidobenzamida,

N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-metilami-
nosulfonamidobenzamida,

10 N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-terc.butilamino-
sulfonamidobenzamida,

N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-aminosulfonamido-
benzamida,

N-(1-alil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-metano-
sulfonamidobenzamida,

15 N-(1-bencil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-metano-
sulfonamidobenzamida,

N-(1-alil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-metanosul-
fonamidobenzamida, y

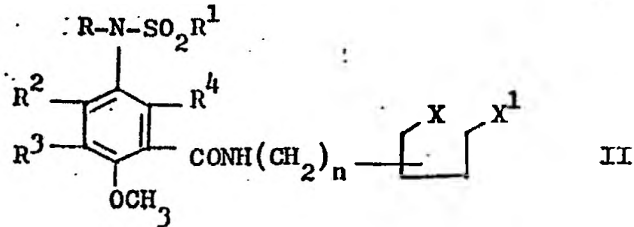
20 N-(1-p-fluorobencil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-
5-metanosulfonamidobenzamida.

De acuerdo con el procedimiento proporcionado por
la presente invención, los derivados de meta-sulfonamido-
benzamida (esto es, los compuestos de la fórmula I indicada
anteriormente en esta memoria y sus sales de adición de áci-
do) se fabrican por

25 a) la reacción de un compuesto dihalogenado de la
fórmula:

30

1.2.78

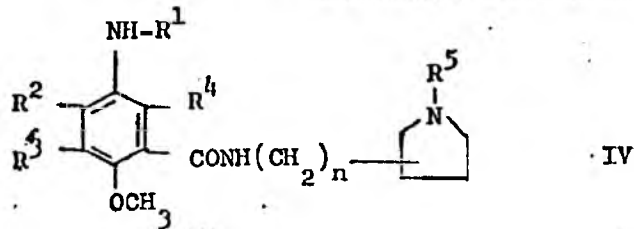


[en la que cada uno de X y X¹ es un átomo de halógeno; y cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, y n tiene el significado dado anteriormente en esta memoria] con una amina de la fórmula:



[donde R⁵ tiene el significado dado anteriormente];

b) la reacción de un compuesto de grupo anilino de la fórmula:



[donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y n tiene el significado dado anteriormente]

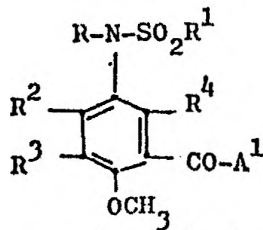
con un agente de sulfonación de la fórmula:



[donde A es un residuo reactivo y R¹ tiene el significado dado anteriormente]; o

c) la reacción de un derivado benzoico de la fórmula:

5



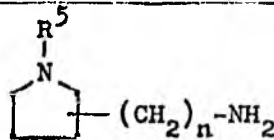
VI

10

[donde A^1 es un residuo reactivo, y cada uno de R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y n tiene el significado dado anteriormente]

con un compuesto diamino de la fórmula:

15



VII

[donde cada uno de R^5 y n tiene el significado dado anteriormente]

20

y, si se desea, la conversión de una base libre obtenida en una sal de adición de ácido o la conversión de una sal de adición de ácido obtenida en una base libre o en una sal de adición de ácido diferente.

25

La reacción de un compuesto dihalogenado de la fórmula II con una amina de la fórmula III puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente adecuado (p.ej. agua, etanol, cloruro de metileno, piridina, o trietilamina) a una temperatura superior a la temperatura ambiente (p.ej. 15°C a 100°C). La amina de la fórmula III incluye ilustrativamente metilamina, etilamina, propilamina,

30

tutilamina, alilamina, butenilamina, ciclopropilamina, ciclohexilamina, bencilamina, o-clorobencilamina, y p-fluorobencilamina.

5 La reacción de un compuesto de grupo anilino de la fórmula IV con un agente de sulfonación de la fórmula V puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos per se. El agente de sulfonación de la fórmula V incluye ilustrativamente un halogenuro (p.ej. cloruro, bromuro, yoduro), un éster activo (p.ej. éster p-nitrofenílico, éster bencílico, 10 éster tritílico), y un anhídrido (p.ej. anhídrido metanosulfónico, o anhídrido etanosulfónico) de un ácido sulfónico prescrito que tenga el resto de R^1 . La sulfonación se lleva a cabo en un disolvente inerte (p.ej. cloruro de metileno, benceno, tetrahidrofurano, o dioxano) en presencia de 15 una base tal como una base orgánica (p.ej. trietilamina o piridina) o una base inorgánica (p.ej. carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio) a una temperatura inferior o superior a la temperatura ambiente (p.ej. una temperatura comprendida en el intervalo de 0°C a 100°C). Alternativamente, la base orgánica puede utilizarse en forma de disolvente. La reacción puede transcurrir generalmente con un rendimiento elevado. Cuando R es un grupo alcohol inferior, ciano, o alcanosulfonilo inferior, sólo puede introducirse 1 20 equivalente en moles del grupo $-SO_2R^1$ en la sulfonación de esta invención. Sin embargo, cuando R es un átomo de hidrógeno, pueden introducirse opcionalmente 2 equivalentes en 25 moles del grupo $-SO_2R^1$, pero el segundo grupo puede reemplazarse fácilmente por un átomo de hidrógeno simplemente por tratamiento del producto resultante con una base inorgánica tal como un hidróxido alcalino acuoso (p.ej. hidróxido de 30

sodio o hidróxido de potasio acuosos).

Un compuesto de la fórmula I indicada anteriormente en esta memoria en el que R es un átomo de hidrógeno puede someterse a alcoholación de acuerdo con métodos conocidos per se. Sin embargo, un compuesto de fórmula I en el que R es un grupo alcanosulfonilo inferior y R¹ es un grupo dialcoholamino inferior, si se desea, se puede tratar con una base inorgánica tal como un hidróxido alcalino acuoso (p.ej. hidróxido de sodio acuoso) para separar el grupo alcanosulfonilo inferior que es susceptible de hidrólisis. Adicionalmente, el producto de la fórmula I anterior en el que R¹ es un grupo terc.butilamino se puede tratar con ácido trifluoroacético para la separación del grupo butilo terciario, con lo que se obtiene el compuesto de la fórmula I anterior en el que R¹ es un grupo amino.

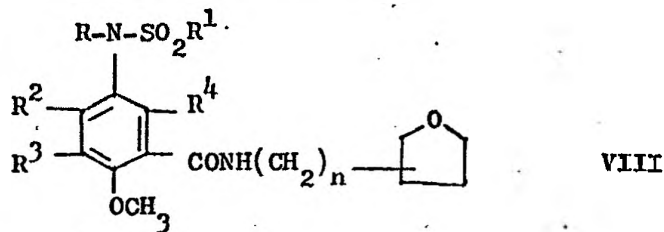
La reacción de un derivado de fórmula VI con un compuesto de diamino de fórmula VII puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos que son conocidos per se en la química de los péptidos; por ejemplo, por el método del anhídrido mixto, la azida, el éster, o el cloruro de ácido. Por ejemplo, un derivado benzoico de fórmula VI en el que el resto reactivo está en la forma de un grupo éster (p.ej. el grupo éster de alcohol inferior, p-nitrofenilo, ó 2,4-dinitrofenilo) puede condensarse con un compuesto apropiado de fórmula VII a la temperatura ordinaria (p.ej. 15°C a 25°C). En otro método, un derivado benzoico apropiado de fórmula VI en el que el resto reactivo está en la forma de un cloruro de ácido puede condensarse con un compuesto de diamino de fórmula VII en presencia de una base tal como una base orgánica (p.ej. trietilamina o piridina) o una base inorgánica

nica (p.ej. carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, o hidróxido de sodio) a la temperatura ordinaria.

Los materiales de partida de la fórmula II anterior pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de tetrahidrofurilo de la fórmula:

5

10



[donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, y n tiene el significado dado anteriormente en esta memoria]

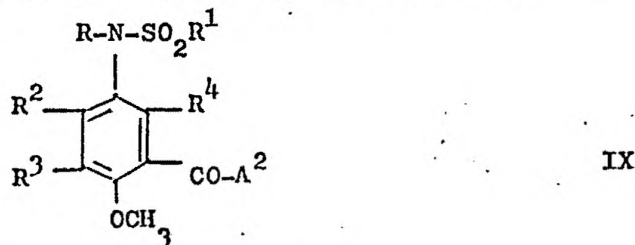
15

con un agente de halogenación (p.ej. cloruro de tionilo) de acuerdo con métodos conocidos per se. La halogenación puede llevarse a cabo en un disolvente inerte (p.ej. cloroformo, benceno, acetonitrilo, cloruro de metileno, o tetracloruro de carbono) a una temperatura superior a la temperatura ambiente (p.ej. aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C).

20

El compuesto de tetrahidrofurilo de la fórmula VIII puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

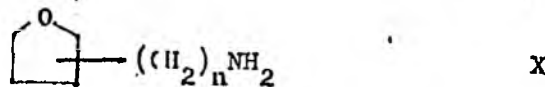
25



30

[donde A^2 es un resto reactivo; y cada uno de R , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tiene el significado dado anteriormente]
con un derivado de tetrahidrofurano de la fórmula:

5



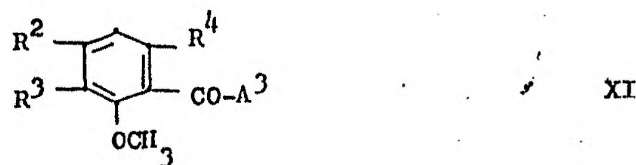
[donde n tiene el significado dado anteriormente]

10

de acuerdo con métodos conocidos per se. La condensación puede efectuarse en un disolvente inerte (p.ej. benceno, tolueno, cloruro de metileno, dimetilformamida, o tetrahidrofurano) a una temperatura inferior o superior a la temperatura ambiente (p.ej. 0°C a aproximadamente 100°C).

15

El compuesto de la fórmula IX se puede preparar sometiendo un compuesto de la fórmula:



20

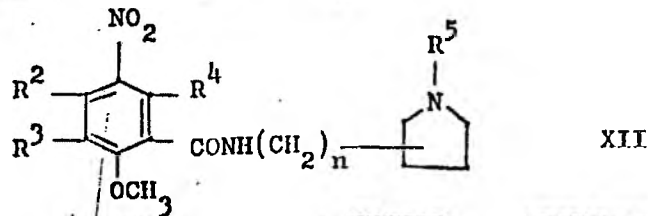
[donde A^3 es un grupo hidroxilo o un resto reactivo; cada uno de R^2 , R^3 , y R^4 tiene el significado dado anteriormente en esta memoria]

25

a nitración, reducción del grupo nitro a un grupo amino, introducción del grupo R , y sulfonación dada anteriormente en una combinación apropiada.

30

Los materiales de partida de la fórmula IV dada anteriormente se pueden preparar, por ejemplo, por reducción de un compuesto nitrado de la fórmula:



[donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y n tiene el significado dado anteriormente]

10 por métodos conocidos per se para convertir un grupo nitro en un grupo amino; p.ej. hidrogenación catalítica sobre paladio/carbono, óxido de platino, o níquel Raney; reducción con estaño/ácido clorhídrico o hierro/ácido clorhídrico. Si es necesario, un compuesto de grupo anilino resultante se

15 somete a introducción del grupo R por métodos conocidos per se. Así, el grupo alcoholo inferior denotado por R puede introducirse por monoalcoholación de una amina primaria aromática, adoptando un método de yoduro de alcoholo inferior o dialcohilsulfato inferior o una combinación de acilación en

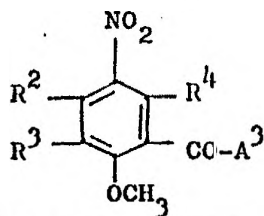
20 N y reducción de un grupo carbonilo.

El grupo alcanosulfonilo inferior representado por R puede introducirse de acuerdo con el método dado anteriormente en esta memoria para la introducción del grupo $-SO_2R^1$. El grupo ciano representado por R se puede introducir, por

25 ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de grupo anilino correspondiente con ortoformiato de etilo y azida de sodio en ácido acético y tratando el compuesto de tetrazolilo resultante con una base (p.ej. hidróxido de sodio acuoso) a una temperatura superior a la temperatura ambiente (p.ej. aproximadamente $15^\circ C$ a aproximadamente $120^\circ C$).

30

El compuesto nitrado de fórmula XII puede obtenerse por nitración de un compuesto de fórmula XI por métodos conocidos per se y condensación de un compuesto resultante de la fórmula:

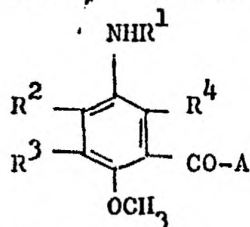


XIII

[donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , y A^3 tiene el significado dado anteriormente]

con una diamina de fórmula VII de acuerdo con el método dado anteriormente para la condensación de un derivado benzoi-
co de fórmula VI con una diamina de fórmula VII.

Los materiales de partida de la fórmula VI anterior pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



XIV

[donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y A tiene el significado dado anteriormente]

con un agente de sulfonación de fórmula V de acuerdo con el método dado anteriormente para la condensación de un compues

to de grupo anilino de fórmula IV con un agente de sulfonación de fórmula V. El compuesto de fórmula XIV se puede preparar por reducción de un compuesto de fórmula XIII a un compuesto de grupo anilino correspondiente y, si se desea, introducción del grupo R en el grupo amino del compuesto de grupo anilino de acuerdo con el método dado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos (p.ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido tiocianico; y análogos) y con ácidos orgánicos (p.ej. ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido málico, ácido ftálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, etcétera). Las sales de adición de ácido se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos; por ejemplo, por tratamiento de una base de la fórmula I con un ácido apropiado. Una sal de adición de ácido se puede convertir en una sal de adición de ácido diferente por métodos bien conocidos per se. De estas sales de adición de ácido, son preferibles las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido tienen actividad antiemética y psicotrópica. Así, dichos compuestos son útiles como agentes anti-úlceras péptica y neurolépticos.

La actividad antiemética de los derivados de meta-sulfonamidobenzamida de esta invención se demuestra por administración oral de los mismos a perros de raza beagle machos de 10 a 20 meses de edad, tratamiento subcutáneo con 0,1 mg/kg de apomorfina, y examen del número de vómitos en

30 minutos. El resultado se muestra por un valor de DE_{50} (mg/kg) que significa una dosis suficiente para inducir un 50% de inhibición de los vómitos. [Janssen, P.A.J. y otros, *Arzneim.-Forsch.* 18 (3) 261-279 (1968)].

5 La actividad psicotrópica se puede demostrar por el antagonismo en ratones macho DS a la hiperactividad inducida por la apomorfina sobre las movi-
10 lidades espontáneas. Este ensayo se realiza administrando por vía oral un compuesto de ensayo a los ratones, examinando una hora más tarde una cantidad de movi-
15 lidades espontáneas durante 15 minutos, administrando subcutáneamente 2,5 mg/kg de metanfetamina a aquéllos y examinando otra cantidad de movi-
 lidades espontáneas durante 10 minutos. El resultado se muestra por un valor DE_{50} (mg/kg) que significa una dosis suficiente para inducir un 50% de inhibición sobre las movi-
 lidades espontáneas. [Janssen, P.A.J. y otros, *ibid.*]

 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas que los contienen en combinación con
20 un material vehículo farmacéutico compatible. Este material vehículo puede ser un material vehículo orgánico o inorgánico adecuado para administración enteral o parenteral (p.ej. agua, lactosa, gelatina, almidones, estearato de magnesio,
25 talco, aceites vegetales, gomas, polialcohilenglicoles, vaselina de petróleo, etc.). Las preparaciones farmacéuticas pueden producirse en una forma sólida (p.ej. tabletas, grageas, cápsulas, etc.) o en una forma líquida (p.ej. soluciones, suspensiones, o emulsiones). Las preparaciones farmacéuticas en una forma adoptada para fines de inyección pue-
30

den someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener coadyuvantes farmacéuticos convencionales tales como agentes conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores, tampones, etc.

La dosis en la que pueden administrarse los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y las instrucciones del médico que dirige el tratamiento. Una dosis diaria preferida para adultos humanos es del orden de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 350 mg para administración oral.

Derivados de benzamida que incluyen N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida ("sulpiride") se han conocido como agentes anti-úlceras pépticas o anti-depresores.

Realizaciones actualmente preferidas y prácticas de la presente invención se muestran ilustrativamente en los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

(1) Una mezcla de ácido 2,4-diclorobenzoico (67,4 g), metanol absoluto (135 ml), y cobre en polvo (3,37 g) se calienta a reflujo durante 6-7 horas mientras que se introduce dimetilamina gaseosa. La mezcla de reacción se mezcla con una gran cantidad de agua, se acidifica con ácido clorhídrico, y se agita con éter. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con éter isopropílico y se filtra para dar ácido 2-metoxi-4-clorobenzoico (43,6 g) como cristales que funden a 139,5-141°C.

(2) El producto anterior (3,25 g) se añade gota a gota a ácido nítrico fumante (densidad relativa: 1,52) (10 ml) a -30°C con agitación, y la mezcla resultante se agita durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vierte en agua enfriada con hielo y se agita con cloroformo/metanol. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con éter isopropílico y se filtra para dar ácido 2-metoxi-4-cloro-5-nitrobenzoico (2,85 g) en forma de cristales que funden a $184-185^{\circ}\text{C}$ (Helv. Chim. Acta., 40, 369 (1957)).

RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{d}}-\text{SODM}$ 4,00 s. 3H, OCH_3 ; 7,48 s. 1H, H₃;
8,40 s. 1H, H₆; 12,3-15 ancho 1H, COOH

(3) Una mezcla de ácido 2-metoxi-4-cloro-5-nitrobenzoico (900 mg) y cloruro de tionilo (5 ml) se calienta a reflujo durante 30 minutos, y la mezcla resultante se evapora para separar el cloruro de tionilo. El residuo se mezcla con benceno y se evapora para separar el benceno. El residuo se mezcla con trietilamina (790 mg) y cloruro de metileno seco (9 ml), y se añade gota a gota una solución de 1-etil-2-aminometilpirrolidina (750 mg) y cloruro de metileno (4 ml) a aquél enfriando con hielo y agitando. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se mezcla con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se mezcla con éter y se agita con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio

acuoso, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se recristaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-nitrobenzamida (679 mg) como cristales que funden entre 107 y 108°C.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{20}O_4N_3Cl$: C, 52,71;
H, 5,90; N, 12,29;
Cl, 10,37.

Encontrado: C, 52,90; H, 6,00; N, 12,28;
Cl, 10,63.

(4) El producto anterior (7,33 g) se mezcla con una solución de ácido clorhídrico concentrado (36,7 ml) y agua (73,3 ml), y la mezcla resultante se calienta a 50°C, se mezcla con virutas de estaño (7,7 g), y se agita a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se alcaliniza con hidróxido de sodio acuoso y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina, la cual se eluye con cloruro de metileno. El producto de elución se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con éter isopropílico/éter de petróleo para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-aminobenzamida (5,38 g). El producto se recristaliza en éter isopropílico/éter de petróleo para dar los cristales que funden a 85-86,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{22}O_2N_3Cl$: C, 57,78;
H, 7,11; N, 13,48; Cl,
11,37.

Encontrado: C, 57,63; H, 7,18; N, 13,55;
Cl, 11,66.

(5) A una solución del producto anterior (4,1 g) y trietilamina (2,93 g) en cloruro de metileno seco (41 ml), se añade gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (3,18 g) y se añade gota a gota cloruro de metileno seco (8,2 ml) enfriando con hielo. Después de separar el baño de hielo, la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 45 minutos. Se alcaliniza la mezcla de reacción con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y se agita con cloruro de metileno. Se lava la capa orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-N,N-bis(metanosulfonil)aminobenzamida (5,83 g) en forma de cristales que funde a 153-155°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{26}O_6N_3S_2Cl$: C, 43,53; H, 5,60; N, 8,98; S, 13,70; Cl, 7,58. Encontrado: C, 43,37; H, 5,73; N, 8,98; S, 13,79; Cl, 7,72.

(6) Una suspensión del producto anterior (5,75 g) en hidróxido de sodio al 10% (57,5 ml) se agita con calentamiento a 50°C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, se satura con cloruro de sodio, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el cloruro de metileno. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina, que se eluye con cloruro de metileno puro y con cloruro de metileno/metanol al

2% y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-metanosulfonamidobenzamida (4,3 g), que se recristaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar cristales prismáticos incoloros que funden a 126-127,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{24}O_4N_3S$: C, 49,29; H, 6,20; N, 10,78; S, 8,22; Cl, 9,09. Encontrado: C, 49,17; H, 6,22; N, 10,77; S, 8,28; Cl, 9,26.

Ejemplo 2

A una mezcla de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-aminobenzamida (700 mg), trietilamina (1,02 g), y cloruro de metileno (14 ml), se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (870 mg) con agitación a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se mezcla con agua, se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el cloruro de metileno. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina, que se eluye con cloruro de metileno. Después de evaporar el disolvente del producto de elución, el residuo se recristaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-N,N-bis(metanosulfonil)aminobenzamida (582 mg). El producto se recristaliza en acetato de etilo para dar cristales que funden a 160-161°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{27}O_6N_3S_2$: C, 47,0; H, 6,28; N, 9,69; S, 14,79.

Encontrado: C, 47,25; H, 6,30; N, 9,55;
S, 14,99.

Se utiliza luego como eluyente cloruro de metileno/metanol al 3%, con lo que se obtiene N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzamida. El producto de elución se evapora, y se cristaliza el residuo en acetato de etilo/éter isopropílico para dar el producto (148 mg), que se recrystaliza en acetato de etilo para dar cristales que funden a 170-171,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{25}O_4N_3S$: C, 54,06;
H, 7,09; N, 11,82; S, 9,02.

Encontrado: C, 54,35; H, 7,18; N,
11,74; S, 9,29.

(2) Una suspensión de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-N,N-bis(metanosulfonil)aminobenzamida (290 mg) en hidróxido de sodio al 10% (2,9 ml) y metanol (2,9 ml) se calienta moderadamente durante 5 minutos en un baño de agua, con lo que se obtiene una solución clara. Después de evaporar el disolvente, se mezcla el residuo con agua helada, se acidifica con ácido clorhídrico 6N, se alcaliniza débilmente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzamida (148 mg), que se recrystaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar cristales que funden a 170-171,5°C.

Ejemplo 3

(1) A una mezcla de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-aminobenzamida (700 mg), cloruro de metileno (14 ml), y trietilamina (1,03 g), se añade cloruro de bence

nosulfonilo (1,35 g) a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, y se somete a cromatografía en una columna de alúmina, que se eluye con cloruro de metileno. Después de evaporar el cloruro de metileno del producto de elución, el residuo se recristaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-N,N-bis(bencenosulfonil)aminobenzamida (839 mg) en forma de cristales que funden a 166-170°C.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{31}O_6N_3S_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 57,23; H, 5,69; N, 7,42; S, 11,32. Encontrado: C, 57,26; H, 5,69; N, 7,20; S, 11,50.

(2) Una mezcla del producto anterior (500 mg), hidróxido de sodio al 10% (7,5 ml), y metanol (7,5 ml) se calienta moderadamente en un baño de agua durante 5 minutos. Después de evaporar el metanol de la mezcla de reacción, el residuo se mezcla con agua, se acidifica con ácido clorhídrico, se alcaliniza de nuevo con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-bencenosulfonamidobenzamida (325 mg). Este producto se recristaliza en acetato de etilo para dar cristales que funden a 177-178°C.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{27}O_4N_3S$: C, 60,41;
H, 6,52; N, 10,06; S, 7,68.
Encontrado: C, 60,40; H, 6,52; N, 9,95;
S, 7,74.

5

Ejemplo 4

(1) Una mezcla de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-
2-metoxi-5-nitrobenzamida (1,5 g), óxido de platino (150
mg), y metanol (30 ml) se somete a hidrogenación catalítica
por agitación en corriente de hidrógeno. La mezcla de reac-
ción se trata de una manera convencional y se evapora para
separar el metanol. El residuo se mezcla con azida de sodio
(500 mg), ortoformiato de etilo (5 ml), y ácido acético (5
ml), y la mezcla resultante se calienta a 80°C durante 1
hora. La mezcla de reacción se mezcla con agua helada, se
alcaliniza con carbonato de sodio, y se agita con cloruro
de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca so-
bre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolven-
te. El residuo se cristaliza en acetato de etilo/éter iso-
propílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-
5-(1H-tetrazol-1-il)benzamida (1,3 g) en forma de cristales
que funden a 171-174°C.

15

20

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{22}O_2N_6$: C, 58,16;
H, 6,71; N, 25,44.

Encontrado: C, 57,87; H, 6,71; N, 25,36.

25

30

(2) Una mezcla del producto anterior (1,3 g), etan-
ol (9,8 ml), agua (3,3 ml), e hidróxido de sodio al 10%
(6,5 ml) se calienta a 80°C durante 40 minutos. Después de
evaporar el etanol, el residuo se acidifica con ácido clor-
hídrico 6N, se alcaliniza con trietilamina, se salifica con
cloruro de sodio, y se agita con cloruro de metileno/etanol

al 5%. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con acetato de etilo para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-cianoaminobenzamida (641 mg), que se recristaliza en acetato de etilo para dar cristales que funden a 134-139°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{22}O_2N_4$:

C, 63,55; H, 7,30; N, 18,53.

Encontrado: C, 63,53; H, 7,41; N, 18,37.

(3) Una solución del producto anterior (300 mg) y piridina (1,5 ml) se mezcla con cloruro de metanosulfonilo (340 mg) a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, y se agita a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se mezcla con carbonato de sodio acuoso y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se somete a cromatografía en una columna de alúmina, que se eluye con cloruro de metileno. Después de evaporar el cloruro de metileno del producto de elución, el residuo se lava con éter/éter isopropílico y se recristaliza para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-(N-cianometanosulfonamido)benzamida (99 mg) en forma de cristales que funde a 50-54°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{24}O_4N_4S$:

C, 53,67; H, 6,36; N, 14,73;

S, 8,43.

Encontrado: C, 53,27; H, 6,39; N, 14,40;

S, 8,35.

Ejemplo 5

A una solución de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-etanosulfonamidobenzamida (266 mg) en acetona seca (7 ml), se añaden carbonato de potasio y sulfato de dimetilo (100 mg), y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de evaporar la acetona, el residuo se mezcla con agua y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, y la mezcla resultante se somete a cromatografía en una columna de alúmina, que se eluye con cloruro de metileno. Después de evaporar el producto de elución para separar el cloruro de metileno, el residuo se lava con éter isopropílico y se recristaliza en acetato de etilo/éter isopropílico en dicho orden, para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-(N-metiletanosulfonamido)benzamida (74 mg) en forma de cristales que funden a 85-87°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{29}O_4N_3S$:

C, 56,37; H, 7,62; N, 10,95;

S, 8,36.

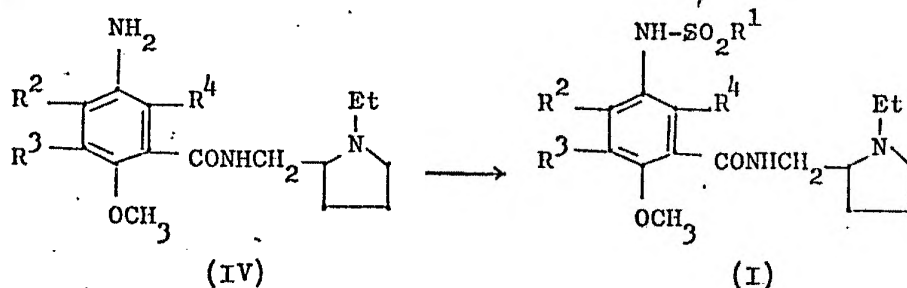
Encontrado: C, 56,55; H, 7,68; N, 10,80;

S, 8,61.

Ejemplos 6-23

Utilizando las materias de partida (IV) siguientes, se efectúan las reacciones como en el Ejemplo 1, con lo que se obtienen los productos (I) correspondientes.

5



10

15

20

25

Ejemplo Nº.	IV			I	
	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Punto de fusión (°C)
6	F	H	H	Me	128,5-130
7	Cl	H	H	Et	138-139
8	Cl	H	H	Pr	131-132
9	Da	H	H	Me	119-120,5
10	H	H	H	Et	156-157
11	H	H	H	Da	141-142
12	H	H	H	Bu	130-131,5 ^(*)
13	H	Met	H	Me	119-120
14	Met	H	H	Me	152-154
15	Me	H	H	Et	140-141
16	Me	H	H	Me	131-132
17	Et	H	H	Me	135-136
18	H	Me	H	Et	117-118
19	Et	H	H	Et	82-83,5
20	H	Me	H	Me	111,5-112,5
21	Me	H	H	Da	129-129,5
22	Cl	H	H	Me	146-146,5
23	H	H	Cl	Me	97-97,5

30

Nota: Las abreviaturas tienen cada una los significados si-

güentes: Et (etilo), Da (dimetilamino), Bu (butilo), Me (metilo), Met (metoxi), F (flúor), H (hidrógeno), Cl (cloro),

(*) El clorhidrato de este producto presenta un punto de fusión de 202 a 203°C (con descomposición).

5 Ejemplo 24

A una solución de N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-2-metoxi-5-aminobenzamido (1,0 g) en piridina seca (5 ml), se añade cloruro de metanosulfonilo (308 mg) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 1 para dar N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzamida (731 mg) en forma de cristales que funden a 170-171,5°C.

15 Análisis: Calculado para $C_{19}H_{29}O_4N_3S$:
C, 57,70; H, 7,39; N, 10,62;
S, 8,11.

Encontrado: C, 57,89; H, 7,47; N, 10,45;
S, 8,37.

20 Ejemplo 25

(1) A una mezcla de 2-metoxi-5-aminobenzoato de metilo (300 mg), cloruro de metileno seco (6 ml) y trietilamina (368 mg), se añade una solución de cloruro de metanosulfonilo (400 mg) en cloruro de metileno seco (1 ml), gota a gota y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a presión reducida para separar el cloruro de metileno. El residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para

dar 2-metoxi-5-N,N-bis(metanosulfonyl)aminobenzoato de metilo (520 mg), que se recristaliza para dar cristales que funden a 169-169,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{15}O_7NS_2$:

5 C, 39,16; H, 4,48; N, 4,15;
S, 19,01.

Encontrado C, 39,04; H, 4,45; N, 4,04;
S, 19,01.

10 (2) A una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 10% (3 ml), se añade el producto anterior (300 mg), y la mezcla resultante se agita con calentamiento a 50°C durante 1,25 horas. Después de evaporar la mezcla de reacción a presión reducida para separar el disolvente, el residuo se acidifica con ácido clorhídrico 6N, se salifica con cloruro de sodio, y se agita con cloruro de metileno que contiene una pequeña cantidad de metanol. La
15 capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a presión reducida para separar el disolvente. El residuo se lava con éter isopropílico
20 para dar ácido 2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzoico (175 mg) como cristales que funden a 166-167,5°C.

(3) Una mezcla del producto anterior (150 mg) y cloruro de tionilo (3 ml) se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de evaporar la mezcla de reacción a presión reducida para separar el cloruro de tionilo, el residuo se mezcla con benceno seco para separar el disolvente. El residuo se disuelve en cloruro de metileno seco (3 ml). A esta solución se añaden gota a gota trietilamina (124 mg) y una solución de 1-etil-2-aminometilpirrolidina (90 mg) en
30 cloruro de metileno seco (1 ml) por este orden, enfriando

con hielo, y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, se salifica con cloruro de sodio, y se agita con cloruro de metileno.

5 La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a presión reducida para separar el cloruro de metileno. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina, que se eluye con cloruro de metileno/metanol al 1% - cloruro de metileno/metanol

10 al 2%. Después de evaporar el producto de elución para separar el disolvente, el residuo se recrystaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzamida (143 mg). El producto se recrystaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar cristales que funden a 171-172°C.

15

Ejemplo 26

(1) A una solución de 2-metoxi-5-aminobenzoato de metilo (300 mg) y piridina seca (3 ml), se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (210 mg), enfriando con hielo

20 y agitando, y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico 6N y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a presión reducida para separar el cloruro de metileno. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con cloruro de metileno - cloruro de metileno/metanol al 2%, y el producto de elución se evapora para separar el disolvente. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar 2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzoato de

25

30

Metilo (381 mg) en forma de prismas incoloros que funden a 84-86°C.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{13}O_2NS \cdot 1/10 H_2O$:

C, 46,32; H, 5,05; N, 5,40;

S, 12,37.

Encontrado: C, 45,77; H, 5,14; N, 5,30;

S, 12,32.

(2) Una solución del producto arriba indicado (330 mg), 1-etil-2-aminometilpirrolidina (245 mg) y n-propanol (7 ml) se calienta a reflujo durante 23 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida para separar el n-propanol y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido. La solución ácida se agita con cloruro de metileno para separar el éster que no ha reaccionado. La capa de ácido clorhídrico se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio, se salifica con cloruro de sodio, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a presión reducida para separar el cloruro de metileno. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina, la cual se eluye con cloruro de metileno/metanol al 2%. El producto de elución se evapora para separar el disolvente. El residuo se recristaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-5-metanosulfonamidobenzamida (143 mg) en forma de escamas incoloras que funden a 171-172°C.

Ejemplo 27

Utilizando N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-metanosulfonamidobenzamida y sulfato de dimetilo, se efectúa la reacción como en el Ejemplo 5, con lo que

se obtiene N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-(N-metilmetanosulfonamido)benzamida en forma de cristales que funden a 140,5-142°C.

Ejemplo 28

5 (1) A una mezcla de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-aminobenzamida (1,0 g), cloruro de metileno seco (20 ml), y trietilamina (693 mg) se añade gota a gota una mezcla de cloruro de terc.butilaminosulfonilo (707 mg) y cloruro de metileno (5 ml) con enfriamiento por hielo
10 y agitación. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se mezcla con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se somete a cromatografía
15 en una columna de alúmina y se eluye con 0-2% de metanol/cloruro de metileno. El producto de elución se recristaliza en acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-terc.butilaminosulfonamidobenzamida (1,0 g) en forma de cristales que funde a
20 167-168°C.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{34}O_4N_4S$:

C, 56,31; H, 8,03; N, 13,13;
S, 7,52.

Encontrado: C, 56,23; H, 8,11; N, 12,84;
S, 7,70.

25 (2) El producto anterior (700 mg) se mezcla con ácido trifluoroacético (7 ml), se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, y se evapora para separar el ácido trifluoroacético. El residuo se mezcla con amoníaco acuoso,
30 se salifica con salmuera saturada, y se agita con cloroformo

mo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se recristaliza en acetato de etilo/éter para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-aminosulfonamidobenzamida (408 mg) en forma de cristales que funden a 140-141°C.

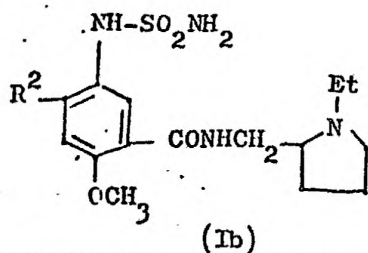
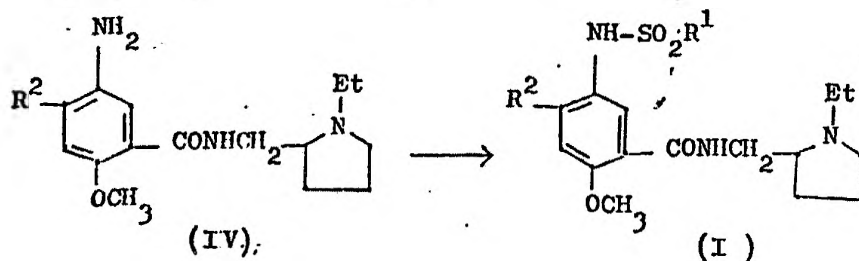
Análisis: Calculado para $C_{16}H_{20}O_4N_4S$:

C, 51,87; H, 7,07; N, 15,12;
S, 8,65.

Encontrado: C, 51,87; H, 7,07; N, 14,81;
S, 8,63.

Ejemplos 29-32

Utilizando los materiales de partida (IV) siguientes, se efectúan las reacciones como en el Ejemplo 28, con lo que se obtienen los productos (I) y (Ib) correspondientes.



Ejemplos Nº.	IV	I		Ib
	R ²	R ¹	Punto de fusión (°C)	Punto de fusión (°C)
29	Cl	NH(t-Bu)	141-142	158-159
30	Cl	piperidino	139-141	-
31	Me	NH-Me	157-158	-
32	H	NH(t-Bu)	-	140-141

10 Nota: La abreviatura tiene el significado siguiente: t (terciario).

Ejemplo 33

15 (1) Una mezcla de ácido 2-metoxi-4-metil-5-metanosulfonamidobenzoico (20 g) y cloruro de tionilo (20 ml) se calienta a reflujo durante 2,5 horas, y la mezcla de reacción se evapora a presión reducida para separar el cloruro de tionilo. El residuo se mezcla con benceno seco (10 ml) y trietilamina (1,5 g), después de lo cual se añade una mezcla de tetrahidrofurfurilamina (870 mg) y benceno seco (2

20 ml) con enfriamiento mediante hielo y agitación, y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio,

25 y se evapora para separar el cloruro de metileno. El residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-tetrahidrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-metanosulfonamidobenzamida (2,21 g) en forma de cristales que funden a 207-208,5°C.

30 (2) Una mezcla del producto anterior (1,5 g), clo

5
10
15
20
25

turo de tionilo (9 ml), y cloroformo (30 ml) se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se agita con cloruro de metileno, y la capa orgánica se lava con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y con agua por este orden, y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con cloruro de metileno/metanol al 1%. Después de separar el disolvente del producto de elución, el residuo se lava con acetato de etilo/éter para dar N-(2,5-dicloropentil)-2-metoxi-4-metil-5-metanosulfonamidobenzamida (1,30 g) en forma de cristales que funden a 132-132,5°C.

15
20
25

(3) Una solución del producto anterior (100 mg) y etilamina acuosa al 70% se calienta a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría con hielo, se mezcla con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, se salifica con cloruro de sodio, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina y se eluye con cloruro de metileno/metanol al 1%. Después de evaporar el producto de elución para separar el disolvente, el residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-metanosulfonamidobenzamida (42 mg) en forma de cristales que funden a 131,5-133°C.

Ejemplo 34

30

(1) Utilizando ácido 2-metoxi-4-cloro-5-nitrobenzoico, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 33 (1), con lo que se obtiene N-tetrahidrofurfuril-2-metoxi-4-cloro-

5-nitrobenzamida (3,85 g) como cristales que funden a 164-165°C.

5 Una solución del producto anterior (3,65 g), ácido clorhídrico concentrado (36,5 ml), agua (18 ml), tetrahydrofurano (36,5 ml), y virutas de estaño (4,13 g) se calienta a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora para separar el disolvente. El residuo se mezcla con agua helada, se alcaliniza fuertemente con hidróxido de sodio, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se filtra para separar la parte insoluble, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora para separar el disolvente, y se recristaliza en acetato de etilo/éter para dar N-tetrahydrofurfuril-2-metoxi-4-cloro-5-aminobenzamida en forma de cristales que funden a 109-110°C.

10

15 El producto anterior (3,6 g) se disuelve en cloruro de metileno (36 ml) y trietilamina (2,85 g), luego se mezcla con cloruro de metanosulfonilo (3,08 g) y cloruro de metileno enfriando con hielo, y la mezcla resultante se calienta aproximadamente a la temperatura del punto de ebullición del disolvente durante 30 minutos con agitación. La mezcla de reacción se agita con hidrogenocarbonato de sodio acuoso. La capa de cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se mezcla con hidróxido de sodio acuoso al 10% (61 ml) y tetrahydrofurano (10 ml), y se agita a 50°C durante 1,25 horas. La mezcla resultante se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se agita con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con acetato de etilo/éter y se recristaliza en clo-

20

25

30

ruro de metileno/acetato de etilo para dar N-tetrahidrofurfuril-2-metoxi-4-cloro-5-metanosulfonamidobenzamida (2,82 g) en forma de cristales que funden a 159-160°C.

5 (2) Utilizando el producto anterior, se efectúa la reacción como en el Ejemplo 33 (2), con lo que se obtiene N-(2,5-dicloropentil)-2-metoxi-4-cloro-5-sulfonamidobenzamida en forma de cristales que funden a 105-106,5°C.

10 (3) Utilizando el producto anterior (1,3 g) y etilamina acuosa al 70% (26 ml), se efectúa la reacción como en el Ejemplo 33 (3), con lo que se obtiene N-(1-etil-2-piperolidinilmetil)-2-metoxi-4-cloro-5-metanosulfonamidobenzamida (452 mg) en forma de cristales que funden a 126-127,5°C.

Ejemplo 35

15 (1) A una solución de cloruro de 2-metoxi-4-metil-5-nitrobenzoílo (7,0 g), cloruro de metileno (35 ml) y trietilamina (7,68 g) se añade una mezcla de tetrahidrofurfurilamina (4,33 g) y benceno seco (11 ml) con enfriamiento mediante hielo y agitación. La mezcla resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 20 minutos, se mezcla con agua y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico y se recristaliza en cloruro de metileno/acetato de etilo para dar N-tetrahidrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenzamida (7,1 g) en forma de cristales que funden a 178-179,5°C.

25 El producto anterior (8,1 g) se reduce de un modo convencional utilizando óxido de platino (810 mg) y metanol (162 ml) para dar N-tetrahidrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-aminobenzamida (7,81 g) en forma de un aceite.

30

Una mezcla del producto anterior (500 mg), cloruro de dimetilsulfamilo (543 mg), trietilamina (382 mg), y benceno seco (10 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora para separar el disolvente, se alcaliniza con hidróxido de sodio acuoso al 10%, y se agita con éter. La solución alcalina se acidifica con ácido clorhídrico 6N y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para separar el disolvente a fin de dar un producto gelatinoso, que se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno/metanol al 2%. El producto de elución se evapora para separar el disolvente, y el residuo se lava con acetato de etilo/éter isopropílico para dar N-tetrahidrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-dimetilaminosulfonamidobenzamida (315 mg) en forma de cristales que funden a 130-131°C.

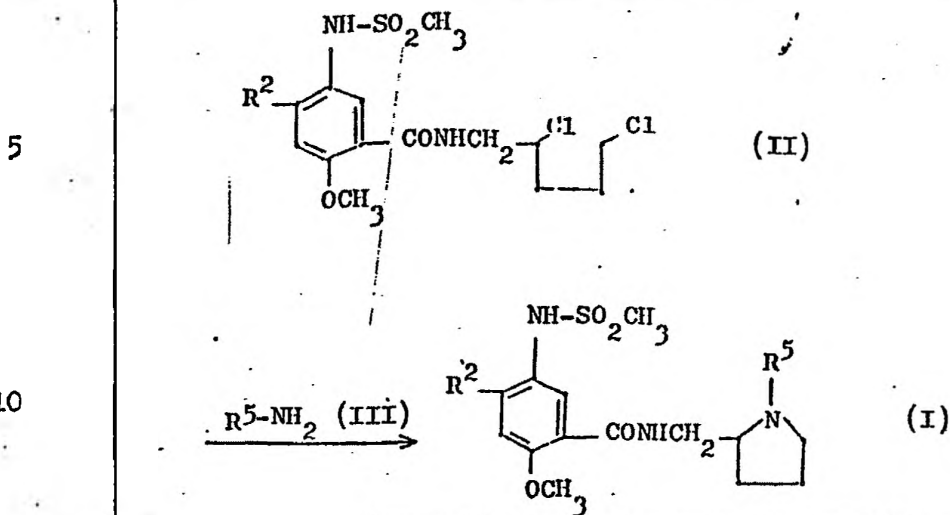
(2) Utilizando el producto anterior (700 mg), cloruro de tionilo (4,2 ml), y cloroformo (14 ml), la reacción se efectúa como en el Ejemplo 33 (2), con lo que se obtiene N-(2,5-dicloropentil)-2-metoxi-4-metil-5-dimetilaminosulfonamidobenzamida (618 mg) en forma de un aceite.

(3) Utilizando el producto anterior y etilamina al 70% (3,1 ml), se efectúa la reacción como en el Ejemplo 33 (3), con lo que se obtiene N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-dimetilaminosulfonamidobenzamida (305 mg) en forma de cristales que funden a 126-128°C.

Ejemplos 36-39

Utilizando las materias de partida (II) siguientes y la amina (III) siguiente se efectúan las reacciones como en el Ejemplo 33 (3), con lo que se obtienen los pro-

ductos (I) correspondientes.



15

Ejemplo Nº.	I		
	R ²	R ⁵	Punto de fusión (°C)
36	Me	alilo	141,5-143
37	Me	bencilo	125-129
38	Cl	alilo	118-118,5
39	Cl	p-fluorobencilo	138-142

20

Ejemplo 40

25

Una mezcla de N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-metanosulfonaminobenzamida (500 mg), trietilamina (823 mg), cloruro de dimetilaminosulfonilo (1,17 g), y cloruro de metileno (20 ml) se calienta a reflujo durante 39 horas. La mezcla de reacción se lava con hidrogenocarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina y se eluye con cloruro de metileno/metanol

30

al 0,5-1%. El producto de elución se evapora para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-[N-(dimetilaminosulfonil)metanosulfonamido] benzamida (351 mg) en forma de un aceite. Este producto se mezcla con tetrahidrofurano (3 ml) e hidróxido de sodio al 10% (3 ml) y se calienta a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora para separar el tetrahidrofurano, se acidifica con ácido clorhídrico, se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio, se salifica con cloruro de sodio, y se agita con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora para separar el disolvente. El residuo se somete a cromatografía en una columna de alúmina y se eluye con cloruro de metileno/metanol al 3%. El producto de elución se evapora para separar el disolvente. El residuo se lava con éter/éter isopropílico y se filtra para dar N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-dimetilaminosulfonamidobenzamida (211 mg). El producto se recristaliza en acetonitrilo/éter isopropílico para dar cristales que funden a 129-129,5°C.

20

Ejemplo 41

N-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-2-metoxi-4-metil-5-dimetilaminosulfonamidobenzamida	100 g
Lactosa	192 g
Almidón de trigo	96 g
Sodio-carboximetilcelulosa	10 g
Estearato de magnesio	2 g

25

Se mezclan estos ingredientes, se amasan con agua, y se granulan con un granulador de un modo convencional. Los gránulos resultantes se tamizan a través de un tamiz de 841 micras y se transforman en 2000 tabletas, cada una de

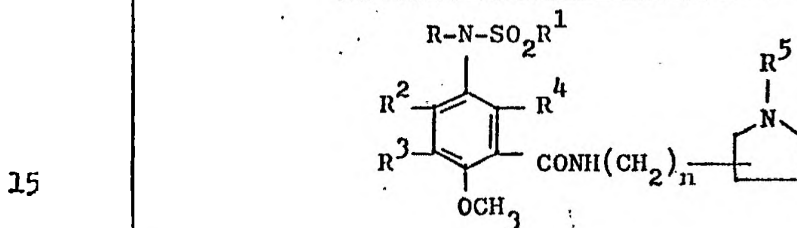
30

las cuales contiene 50 mg del ingrediente efectivo y tiene un peso de 200 mg. Las tabletas se recubren con jarabe para dar tabletas recubiertas de azúcar.

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de meta-sulfonamidobenzamida de la fórmula

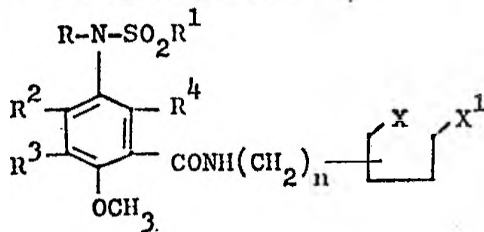


20 [donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, ciano, o alcanosulfonilo inferior; R¹ es un grupo alcohilo inferior, fenilo, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, o alcoholenamino C₄-C₅; R² es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alcohilo inferior, dialcoholamino inferior, o alcoxi inferior; R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o metoxi; R⁴ es un átomo de hidrógeno o de halógeno; R⁵ es un grupo alcohilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcohilo C₃-C₆, bencilo, o halogeno bencilo; y n es 1 ó cero] o sus sales de adición de ácido, que comprende: a) hacer reaccionar un compuesto dihalogenado de la fórmula:

25

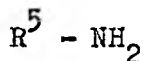
30

5



10

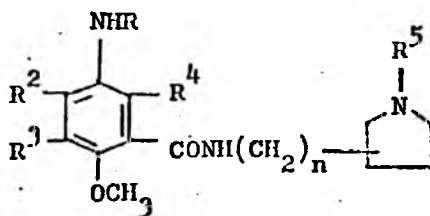
[donde cada uno de X y X¹ es un átomo de halógeno; y cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴ tiene el significado dado anteriormente] con una amina de la fórmula



15

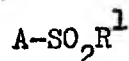
[donde R⁵ tiene el significado dado anteriormente] ; b) hacer reaccionar un compuesto de grupo anilino de la fórmula:

20



25

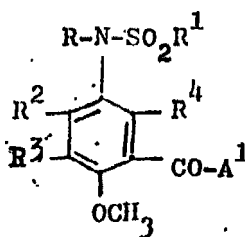
[donde cada uno de R, R², R³, R⁴, R⁵, y n tiene el significado dado anteriormente] con un agente de sulfonación de la fórmula:



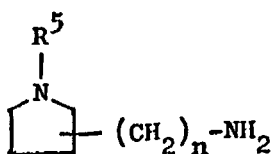
30

[donde A es un residuo reactivo y R¹ tiene el significado dado anteriormente] ; o c) hacer reaccionar un derivado ben-

zoico de la fórmula:



10 [donde A¹ es un residuo reactivo; y cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, y n tiene el significado dado anteriormente] con un compuesto de grupo diamino de la fórmula:



[donde cada uno de R⁵ y n tiene el significado dado anteriormente].

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el producto resultante se somete opcionalmente a alcoholación cuando R es un átomo de hidrógeno o a hidrólisis para reemplazar el resto de R por un átomo de hidrógeno, cuando R es un grupo alcanosulfonilo inferior y R¹ es un grupo dialcoholamino inferior.

25 3ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE METASULFONAMIDOBENZANILDA".

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

30

1.2.78

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19.AER.1973

P.A.

Alfonso de Elzaburu
Por Poder,

