

CASE BE 8009

25



408918

Int. Cl.: C07F

408918

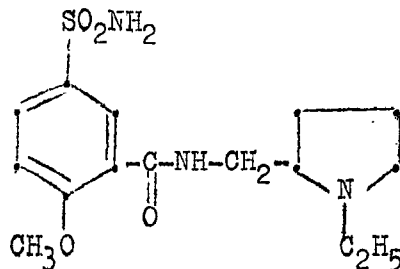
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-[(1-ETIL-2-PIRROLIDINIL)METIL]-2-METOXI-5-SULFAMOIL-BENZAMIDA" a favor de la firma liechtenstein ETABLISSEMENT COFIMED, residente en VADUZ (Liechtenstein).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida de la f3rmula general



10. La importancia de este compuesto es bien conocida; se utiliza como agente antipsic3tico y, adem3s, para el tratamiento de la 3lcera gastroduodenal, del v3rtigo y de la



hemierania de origen digestivo. (G. et B. Vidal Vie Med. 50 (42), 5525 (1969) J. Puech et al. Imme 6 (8-9), 1105 (1969)- J. Collard. Sem Hôp. 45 (48), 3028 (1969)).

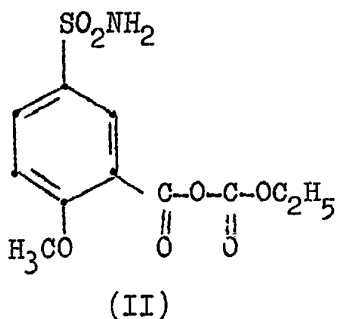
5. Según la patente francesa Nº 1.472.025, el N-[(1-
-etil-2-pirrolidinil)metil]-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida
se obtiene haciendo reaccionar el cloruro del ácido 2-metoxi-
-5-sulfamoil-benzoico con N-etil-2-amino-metil-pirrolidina,
en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico. Este método
presenta nptables desventajas. El cloruro del ácido 2-metoxi-
10. -5-sulfamoil-benzoico no ofrece una fácil preparación. Además
lo que es peor, la reacción del citado cloruro con N-etil-
-2-amino-metil-pirrolidina conduce a la obtención del pro-
ducto deseado con rendimientos no muy elevados, que resulta,
de cualquier modo, impuro debido a los reactivos de partida
15. y a ciertos subproductos de la reacción. Por consiguiente,
la purificación del producto deseado precisa varias cristali-
zaciones lo que produce una ulterior disminución del rendi-
miento.

Ahora se ha descubierto que pueden evitarse las
20. desventajas antes citadas y que puede obtenerse, con elevado
rendimiento y un método sencillo, el N-[(1-etil-2-pirrolidi-
nil)-metil]-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, haciendo reac-
cionar la mezcla anhidra del ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-
benzoico, de la fórmula (II), con N-etil-2-aminometilpi-
25. rrolidina (III), siguiendo el esquema que se representa
a continuación:

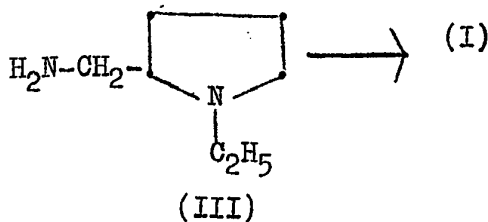
4089182



5.



+



(I)

10.

El producto que se obtiene según esta reacción ya es notablemente puro y, mediante una simple cristalización, obtiene las propiedades analíticas correspondientes a las prescritas para las sustancias de nivel farmacéutico.

15.

Una notable ventaja ulterior del método de conformidad con este invento radica en que, de este modo, no se separa la mezcla anhidra (II); contrariamente, para la reacción con la amina (III) se utiliza directamente el producto bruto que se obtiene tratando el ácido 2-metoxi-5-sulfamoyl-benzoico con clorocarbonato de etilo, en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico.

20.

En la práctica, el método según el invento se lleva a cabo haciendo reaccionar, a baja temperatura (de preferencia por debajo de 5°C), el ácido 2-metoxi-5-sulfamoyl-benzpico con un reducido exceso (basado en la cantidad estequiométrica) del clorocarbonato de etilo, en presencia de una base orgánica terciaria, como la trietilamina, y en un disolvente inerte apropiado, como acetona, benceno, etc. Después de separar, según sea el caso, el clorhidrato de base terciaria (cuya separación puede lograrse, por ejemplo, mediante filtración), se trata directamente la solución obtenida con una cantidad próxima a la estequiométrica de N-etil-2-aminometilpirrolidina. Asimismo, en esta segunda etapa de la reac-

25.

33-5-76

= 4 =

408918



ción, la temperatura se mantiene, de preferencia, entre 0° y 5°C, aproximadamente.

5. La N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida precipita rápidamente de la solución anterior, con un elevado rendimiento y condiciones de pureza notablemente superiores a las del compuesto bruto que se prepara con el método conocido. El producto obtenido puede purificarse de modo sencillo y adicional mediante cristalización en etanol.
10. El ejemplo que sigue ilustra mejor el método de conformidad con el invento.
- EJEMPLO
15. Se adicionan, con agitación, 11 g de clorocarbonato de etilo a una solución, enfriada a 0°C, de 23,1 g (0,1 mol) de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico y 16,6 cc de trietilamina en 230 cc de benceno anhidro.
20. Al cabo de una hora se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina y se adiciona al filtrado, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, la cantidad estequiométrica de 12,6 g (0,1 mol) de N-etil-2-aminometil-pirrolidina.
25. Al cabo de una hora de agitación, mientras que se deja que la temperatura alcance la del ambiente, se filtra y se seca el producto resultante. Se recristaliza en etanol hirviente, obteniéndose 25,5 g (75% del valor teórico) de un producto dotado de propiedades analíticas según el arte anterior.

= . =

408918

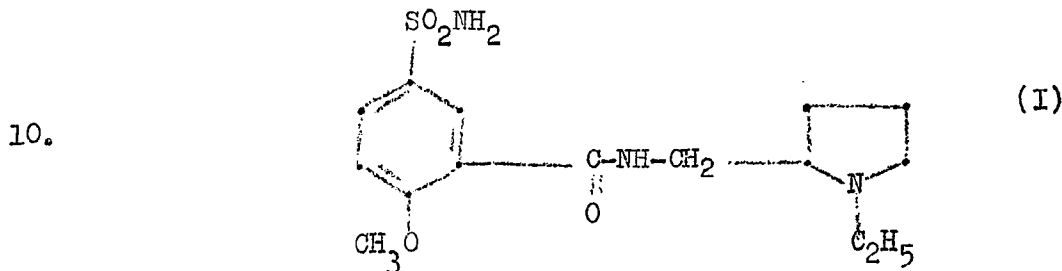


NOV. 1972

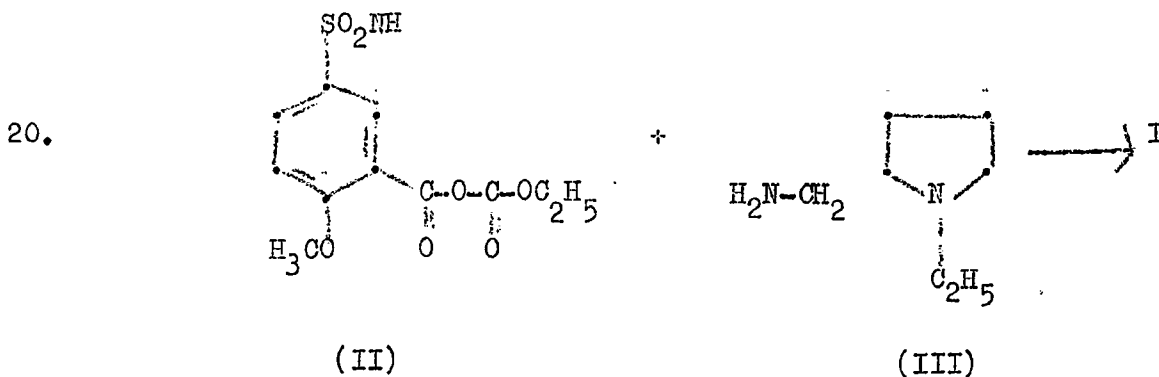
NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 32181 A/71 del 9.12.71.

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida, de la fórmula (I):



- 15. caracterizado porque se hace reaccionar la mezcla anhidra del ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico y del ácido O-etilcarbónico, de la fórmula (II), con N-etil-2-aminometilpirrolidina (III), según el esquema:



- 25. 2. Un procedimiento, de conformidad con la rei-

mE

55-5-75

408918



5. vindicación 1, caracterizado porque se adiciona directamente la amina (III) a la mezcla reaccional obtenida por tratamiento del ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico con clorocarbonato de etilo, en presencia de un aceptor de ácido clorhídrico, sin aislar la mezcla anhidra de la fórmula (II)

10. 3. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la preparación de la mezcla anhidra (II) y la reacción sucesiva con la amina (III) se lleva a cabo a una temperatura que no excede de 5°C.

15. 4. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la preparación de la mezcla anhidra (II) y la reacción sucesiva con la amina (III) se lleva a cabo en un disolvente inerte, como acetona o benceno.

5. Un procedimiento para la preparación de N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida,

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Noviembre 1972

P.a.

JAIME ISERN

R.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

mE