



14 SEP

418.954

CO7D

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de Don José María CALDERÓ GES, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Capitán Arenas, 22, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N-(1-ETIL-2-PIRROLIDILMETIL)-2-METOXI-5-SULFAMOIL-BENZAMIDA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, compuesto sintético con propiedades terapéuticas interesantes.

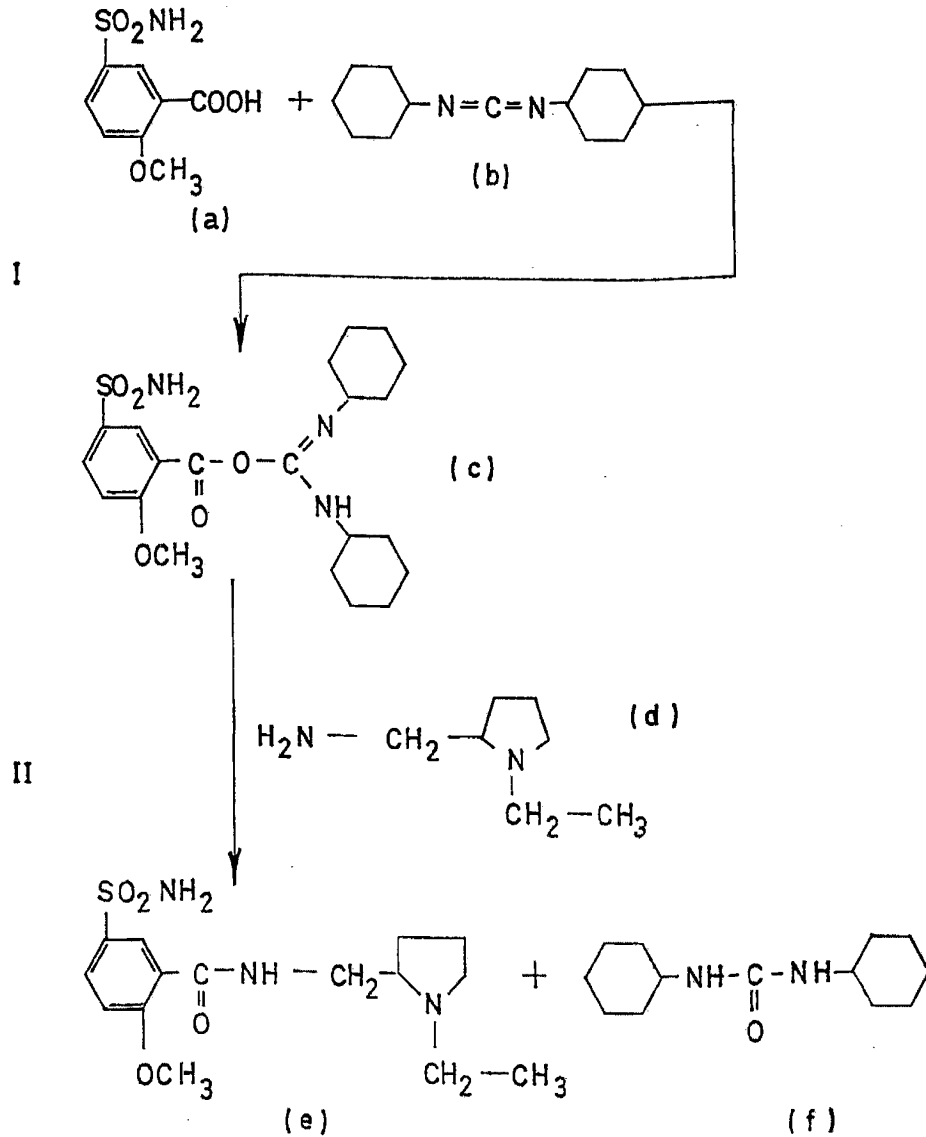
5. El procedimiento para la obtención de la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar el ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico con la N,N'-diciclohexilcarbodiimida en un medio disolvente adecuado, haciendo reaccionar seguidamente "in situ" el producto, intermedio
- 10.



formado con la etil-1-aminometil-2-pirrolidina y aislando el producto deseado.

Las reacciones químicas que tienen lugar en dicho procedimiento, se pueden esquematizar de la manera siguiente, en dos fases:

5.





El medio reaccional utilizado en la fase I es un disolvente adecuado (de preferencia tetrahidrofurano, tetrahidrofurano + trietilamina).

5. Es preferible usar el reactivo N,N'-d ciclohexilcarbodiimida con un ligero exceso respecto al ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico según la relación 1:1 de la reacción estequiométrica.

10. En la fase II, la solución anterior, que contiene el producto intermedio (c) formado en la fase I, se pone en contacto con la etil-1-aminometil-2-pirrolidina, de preferencia disuelta en el mismo disolvente utilizado en la fase I.

15. Ambas fases del proceso se realizan a temperaturas comprendidas entre -20° y $+50^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, es aconsejable conducir todo el proceso a temperaturas próximas a los 0°C .

20. El subproducto (f) precipitado durante el proceso, se separa por filtración o centrifugación, mientras que la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida buscada se obtiene por evaporación al vacío del disolvente y subsiguiente cristalización en un disolvente adecuado, por ejemplo benceno en presencia de éter de petróleo.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos.

25. EJEMPLO 1.

A una solución, previamente enfriada a 0°C de 23,1 g (0,1 mol) de ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico en 300 ml de tetrahidrofurano-anhidro, se añaden de una sola



vez 22,6 g (0,1 mol + un 10% en exceso) de diciclohexilcarbodiimida, con buena agitación y se deja en estas condiciones 30 minutos.

5. A continuación se añaden de una sola vez y con agitación 12,8 g (0,1 mol) de etil-1-aminometil-2-pirrolidina disueltos en 200 ml de tetrahidrofurano, previamente enfriado el conjunto a 0°C.

10. La agitación y temperatura se mantienen durante 2 horas. Después de reposo durante una noche en la nevera, se separa por filtración el precipitado de diciclohexilurea y el disolvente se evapora hasta sequedad.

El sólido aceitoso formado se disuelve en benceno calentando y se añade luego éter de petróleo hasta ligera turbidez, dejando cristalizar en la nevera.

15. Se obtienen 19,1 g (56% de rendimiento) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoyl-benzamida, producto blanco, de punto de fusión 174-177°C (Kofler), insoluble en agua, soluble en acetona, metanol, N,N-dimetilacetamida.

20. El análisis da la fórmula $C_{15}H_{22}N_3O_4S$ (peso molecular = 341,4).

% calculado :	C 52,90	H 6,48	N 12,34	S 9,41
% hallado:	53,11	6,52	12,26	9,34

25. El espectro infrarrojo (pastilla de KBr) presenta las bandas siguientes: 3380, 1640, 1590, 1545, 1480, 1330, 1245, 1090, 1015, 930, 825, 575 cm^{-1} , entre las más significativas y características.



EJEMPLO 2.

- Se opera tal como se ha descrito en el ejemplo anterior y partiendo asimismo de 23,1 g de ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico y 22,6 g de N,N'-d ciclohexilcarbodiimida en 300 ml de tetrahidrofurano y 12,8 g de etil-1-aminometil-2-pirrolidina en 200 ml de tetrahidrofurano, pero en presencia de 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina. Después de cristalizar se obtienen 20,8 g (61% de rendimiento) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida de las mismas características del producto obtenido en el ejemplo 1.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 3.

- Operando de manera idéntica al ejemplo 2, pero realizando las dos fases de la reacción a temperatura ambiente, se obtienen después de cristalizar 18,4 g (54% de rendimiento) de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida de las mismas características del producto obtenido, en los ejemplos anteriores.
- 15.

- Serán independientes del alcance de la invención los detalles accesorios empleados en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.
- 20.

N O T A



Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Procedimiento para la obtención de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico con la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, haciendo reaccionar seguidamente "in situ" el producto intermedio formado con la etil-1-aminometil-2-pirrolidina y aislando el producto deseado.
10. 2. Procedimiento para la obtención de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, según la reivindicación 1, caracterizado porque como medio reaccional se emplea el tetrahidrofurano.
15. 3. Procedimiento para la obtención de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, según la reivindicación 1, caracterizado porque como medio reaccional se emplea el tetrahidrofurano + trietilamina.
20. 4. Procedimiento para la obtención de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, según la reivindicación 1, caracterizado porque el reactivo N,N'-diciclohexilcarbodiimida se usa con exceso respecto a la estequiometría de la reacción.
25. 5. Procedimiento para la obtención de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida, según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura del

M



proceso está comprendida entre -20° y $+50^{\circ}\text{C}$.

6. Procedimiento para la obtención de N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 14 de septiembre de 1973

José María CALDERÓ GES

p.a.

Mx