



AGIK

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

628347

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-[(ETIL-1-
-PIRROLIDINIL-2)-METIL]-METOXI-2-SULFAMOIL-5-BENZAMIDA,
a favor de la firma suiza GAVER S.A. de LAUSANNE (Suiza)
Chemin de Mornex 3.

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Este invento se refiere a un nuevo procedimiento industrial altamente económico para preparar N-[(etil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida, "sulpiride", un compuesto conocido anti-alucinación, neurolectivo y no sedante.

El sulpiride es un farmaco reciente que ha proporcionado excelentes resultados en el campo de la medicina psiquiátrica, aún cuando se administra en asociación con sustancias de acción tranquilizante.

10. Este compuesto, si bien está incluido en la fórmula general de los compuestos reivindicados en la patente francesa nº 1.472.025, se ha descrito y preparado



realmente por primera vez (según un procedimiento distinto del descrito en la patente francesa nº 1.472.025) en BSM 6833 y 6834 M.

5. Así pues, el único procedimiento conocido hasta la fecha para preparar el sulpiride consiste en hacer reaccionar benzoato de etil-2-metoxi-5-sulfamida disuelto en dietilglicol a 90°C con 2-amino-metil-pirrolidona, también soluble en glicol, utilizando un exceso del derivado de pirrolidina del 20% sobre la cantidad estequiométrica.
10. La mezcla reaccional se mantiene a 50-55°C durante 64 horas. Al cabo de este tiempo se concluye la reacción.

15. El sulpiride purificado y separado tiene un punto de fusión de 179-180°C y se obtiene con rendimientos de alrededor del 80%.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente, que es posible mejorar en gran manera el procedimiento conocido variando por completo las condiciones reaccionales en forma que no podría ser prevista por un experto en el arte.

20. Contrariamente a todas las previsiones se ha descubierto, en efecto, que haciendo reaccionar directamente benzoato de etil-2-metoxi-5-sulfamida con 2-amino-metil-pirrolidina en ausencia de medio alguno reaccional y bajo condiciones críticas determinadas, se obtiene una mejora imprevisible desde el punto de vista de la aplicación industrial del procedimiento.
- 25.

Más concretamente se ha descubierto que mezclando en una mezcladora etil-2-metoxi-5-sulfamida con 2-amino-metil-pirrolidina en la relación estequiométrica o con

un ligero exceso del derivado de pirrolidona, en una atmósfera inerte (nitrógeno) a una temperatura comprendida entre 80°C y 90°C, de preferencia alrededor de 85°C, se completa la reacción en 8 horas.

5. Se obtiene un producto muy puro de punto de fusión 180-181°C con rendimientos del 90-93% en relación al benzoato de etil-2-metoxi-5-sulfamida.

10. Se obtienen mayores rendimientos recuperando el derivado de pirrolidina sin reaccionar y volviéndolo a utilizar en un ciclo subsiguiente; esta recuperación no presenta ninguna dificultad particular.

15. El nuevo procedimiento según el invento fue totalmente imprevisible porque es de común conocimiento que la presencia de un medio de reacción, un disolvente para los reactivos, facilita y acelera la reacción.

20. La posibilidad de operar bajo las nuevas condiciones con la cantidad estequiométrica de 2-amino-metil-pirrolidina resultó también imprevisible. El empleo crítico específico de benzoato de etil-2-metoxi-5-sulfamida fue también del todo imprevisible en vista de que ni el éster metílico, notablemente más reactivo que el éster etílico, ni tampoco el éster propílico respectivo permiten que se lleve a cabo el nuevo procedimiento por diversas razones.

25. La mezcladora utilizada para llevar a cabo el nuevo procedimiento es una mezcladora zed nunca utilizada antes en la industria química en calidad de reactor para llevar a cabo la reacción.

Los usos previstos en su construcción se refieren



17 JUL 1957

al molido y mezclado de materias sólidas y semisólidas. El empleo de este tipo de mezcladora debe considerarse también inventivo debido a que no existe ningún precedente de su empleo en el arte y porque ha posibilitado la resolución de un problema técnico de otro modo irresoluble.

5.

En efecto, el procedimiento según el presente invento no puede llevarse a cabo con cualquiera de los aparatos químicos previamente conocidos equipados con sistemas normales de agitación y todos los intentos efectuados en este sentido ha llevado a los expertos a la conclusión de que no es posible hacer reaccionar directamente benzoato de 2-metoxi-5-sulfamida con 2-amino-metil-pirrolidina en ausencia de un medio reaccional disolvente apropiado.

10.

Las ventajas principales del nuevo procedimiento según el invento con respecto al arte conocido consisten esencialmente en: ahorrar el disolvente de reacción y eliminar el ciclo de recuperación consiguiente; mayor ahorro de 2-amino-metil-pirrolidina, un reactivo muy costoso; considerable aumento del rendimiento de producto muy puro; exotermicidad de la reacción tal como para mantener la masa reaccional espontáneamente a la temperatura crítica de 80-85°C hasta el término de la reacción sin que sea preciso la ulterior aplicación de calor; reducción del tiempo de reacción de 64 a unas 6 horas; empleo de un aparato extremadamente sencillo.

15.

20.

25.

El nuevo procedimiento según el presente invento se ilustrará y expondrá mejor con detalle y a título de ejemplo a continuación. Sin embargo, debe hacerse constar que todas aquellas variaciones, modificaciones y mejoras



susceptibles de ser llevadas a cabo por un experto en el arte quedan comprendidas dentro del alcance del invento.

EJEMPLO

5. Se vierten en un molino zed 20 kg de N-etil-2-amino-metil-pirrolidina (156 moles) y 40 kg de benzoato de etil-2-metoxi-5-sulfamoilo (154 moles) y se lleva la temperatura de la mezcla a 85°C. Inicialmente se forma una solución de la que empiezan a separarse cristales y la masa se transforma progresivamente en polvo cristalino.
10. La reacción es exotérmica y la temperatura se mantiene espontáneamente a 80-85°C sin ulterior administración de calor. La reacción se termina al cabo de unas 8 horas. Se disuelve el polvo obtenido a 60-70°C en 160 litros de ácido clorhídrico 1N (solución pH de 4-5 aproximadamente).
15. Se enfría, se centrifuga y se lava con 40 litros de alcohol etílico al 50%. Se disuelve el clorhidrato obtenido de la cristalización en 1000-1200 litros de agua a 30°C y se decolora y filtra la solución obtenida. Con la adición de hidrato amónico hasta un pH de 10, se obtiene
20. un precipitado que se centrifuga, se lava con 200-300 litros de agua y se seca.
- El producto obtenido tiene una pureza mayor del 99%, funde a 180-181°C y pesa 47-48 kg, igual a un rendimiento del 90-93%.
25. A su vez, las aguas madres de la cristalización del clorhidrato pueden llevarse a un pH de 10 con hidrato amónico y el precipitado que se obtiene puede centrifugarse, lavarse y adicionarse al producto bruto de una preparación subsiguiente.



La N-etil-2-amino-metil-pirrolidina sin reaccionar puede recuperarse del alcohol formado y destilarse en el curso de la reacción.

- . -

N O T A

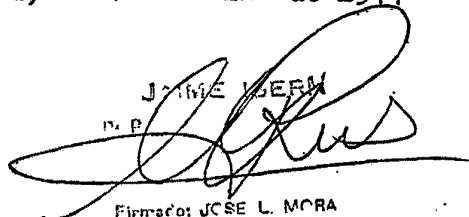
5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 10508/73 del 18.7.73.

10. 1. Un procedimiento para la preparación de N-[(etil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida, a partir de benzoato de etil-2-metoxi-5-sulfamoilo y N-etil-2-amino-metil-pirrolidina, caracterizado por verificarse la reacción entre ambos productos de partida en ausencia de medio alguno diluyente, en su relación estequiométrica o con un ligero exceso de N-etil-2-amino-15. -metil-pirrolidina, a una temperatura de 80-90°C durante una 8 horas.

2. Un procedimiento para la preparación de N-[(etil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-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 17 de Julio de 1974
p.a.

JOSÉ L. MORA
D. P.

Firma: José L. MORA

