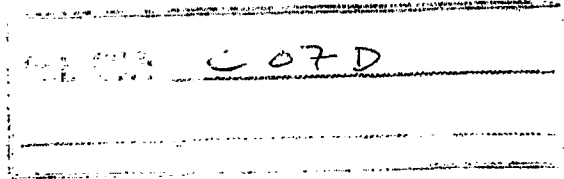




17 01

433320



PATENTE DE INVENCION

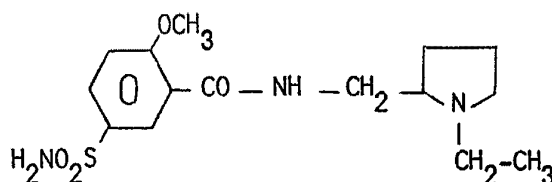
por veinte años,
para todo el territorio español por "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DE BENZAMIDA", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABORATORIOS FERRER, S.L., domiciliada en Barcelona, Avda. Capitán López Varela nº 106, y cuyos inventores son los ciudadanos españoles Don Carlos Ferrer Salat, domiciliado en Barcelona, calle Monasterio nº 23; Don - Pedro Axerio Agneseti, domiciliado en Barcelona, calle Provenza nº 420, y el ciudadano de nacionalidad italiana Don Massimo Bemporad Caniato, domiciliado en Barcelona, calle Gutierrez - Solana nº 4, los cuales han hecho cesión de todos sus derechos sobre esta patente a la entidad solicitante.

- 2 - 433320



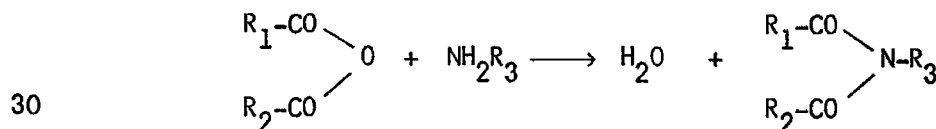
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la fabricación industrial de la N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-5-sulfamoil-2-metoxi-benzamida, que se corresponde con la siguiente fórmula:



El procedimiento de la presente invención se caracteriza por el empleo de materias primas de fácil adquisición, de bajo costo y, sobre todo, por la extraordinaria rapidez, limpieza y alto rendimiento, mediante el cual se consigue la amida citada. Dicho procedimiento se resume prácticamente en una única operación, - partiendo directamente del ácido libre 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico o de sus sales, sin necesidad de separar ningún producto intermedio. El citado procedimiento objeto de esta invención es tá basado en preparar, inicialmente, un anhídrido mixto a partir de una sal orgánica o inorgánica del ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico y hacerla reaccionar con el cloruro de pivaloilo, en - condiciones adecuadas, obteniéndose de esta forma un anhídrido mixto entre el ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico y el ácido - piválico.

Es sabido que los anhídridos de los ácidos orgánicos tratados con unaamina primaria, como pudiera ser la 2-amino-metil-N-etil-pirrolidina, suelen conducir casi siempre a la formación de una amida terciaria según el esquema:-





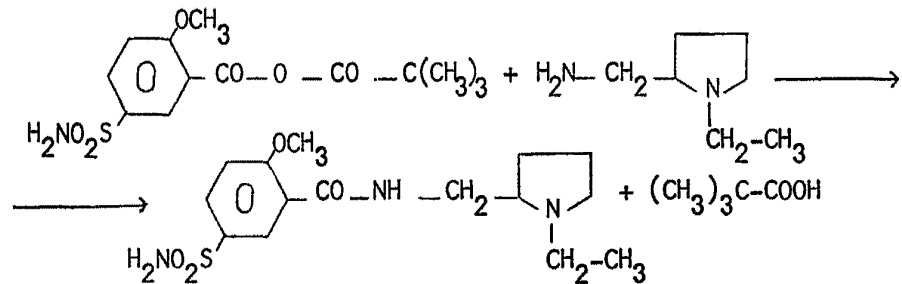
donde R_1 y R_2 pueden ser restos iguales o diferentes. En otras ocasiones, según las condiciones de reacción y preparación de las sustancias reaccionantes, pueden conducir a la obtención de una amida secundaria del tipo $R_1-CO-NH-R_3$ ó $R_2-CO-NH-R_3$ ó mezcla de las dos.

5

Nosotros hemos descubierto que el anhídrido mixto que se forma haciendo reaccionar una sal (inorgánica ó orgánica) del ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico con el cloruro de pivaloilo, reacciona con la 2-amino-metil-N-etil-pirrolidina según el esquema siguiente:-

10

15



20

Se obtiene de este modo, en las condiciones que se indican en los oportunos ejemplos, la N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-5-sulfamoil-2-metoxi-benzamida, con un rendimiento casi cuantitativo y prácticamente exento de productos secundarios.

25

El cloruro de pivaloilo, además de ser un reactivo fácilmente asequible en el comercio, se obtiene con gran facilidad y óptimo rendimiento a partir del ácido piválico, producto de gran consumo en síntesis orgánicas. El cloruro ácido se obtiene a partir del cloruro de tionilo, sin necesidad de recurrir a los derivados halogenados del fósforo.

30

Para la realización práctica de la presente invención se puede emplear cualquier sal alcalina del ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico, suspendiéndola en un medio anhidro inerte y haciéndola reaccionar con el cloruro de pivaloilo. Una vez obtenido -



433320

el anhídrido mixto, se hace reaccionar el anhídrido, en el mismo medio, con la 2-amino-metil-N-etil-pirrolidina, obteniéndose de esta forma la amida buscada.

5 Hemos descubierto sin embargo que la sucesión de las operaciones indicadas resulta más satisfactoria si se parte de la sal de una amina terciaria del ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico, tal como pudiera ser la trietilamina, la N-etil-morfolina, la N-etil-pirrolidina, etc.,. En tal caso resulta práctico suspender el ácido en un medio inerte anhidro y añadir la equivalente cantidad de una amina terciaria. Se ha comprobado que cuando se prepara la sal con N-etil-morforlina, ésta resulta soluble en acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, etc.,. En tal caso, al añadir el cloruro pivaloilo, queda el anhídrido mixto en solución, susceptible de reaccionar con gran facilidad cuando se agrega la 2-amino-metil-N-etil-pirrolidina.

10 La sucesión de operaciones conviene efectuarla a diferentes temperaturas; por ejemplo, la obtención del anhídrido mixto es conveniente llevarla a cabo a una temperatura comprendida entre los -10°C y 20°C , y la obtención de la amida a una temperatura comprendida entre 10°C y 30°C .

15 Terminada la operación se evapora el solvente a presión reducida. El residuo se disuelve en agua acidulada por un ácido mineral ó orgánico, y finalmente se separa la amida alcalinizando con solución de amoníaco.

25 El punto de fusión del producto crudo obtenido está comprendido entre 176° - 177°C y el rendimiento es superior al 90%.

30 Hecha la descripción del invento, se describen a continuación unos ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable naturalmente, empleando cantidades -



mayores a las expuestas.

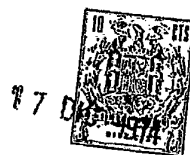
EJEMPLO 1

5 23,1 g (0,1 mols) de ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico, ri-
gurosamente desecados en estufa a 100°C durante dos horas, se -
introducen en un matraz de 1 litro provisto de agitación mecáni-
ca, embudo de llave y termómetro. Se agregan 200 cc de acetoni-
trilo anhidro y se pone en marcha la agitación. A continuación
se adicionan 25 cc de N-etil-morfolina anhidra y se calienta -
10 suavemente hasta que la sal formada queda disuelta. Se enfria -
el contenido del matraz a 0°C mediante un baño helado y se agre-
gan, mediante el embudo de llave, 13 g (0,1 mols) de cloruro de
pivaloilo disueltos en 20 cc de acetonitrilo anhidro. La adición
debe realizarse lentamente y manteniendo la temperatura entre 0
15 y 5°C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos, añaa-
diéndose a continuación 12,8 g (0,1 mols) de 2-amino-metil-N--
etil-pirrolidina; se prosigue la agitación durante dos horas y
se controla la temperatura entre 10° y 30°C. El producto de --
reacción se lleva a sequedad a presión reducida y el residuo se
20 disuelve en 100 cc de solución de ácido acético al 5%. La solu-
ción formada se alcaliniza ligeramente con solución de hidróxido
amónico, precipitando inmediatamente la N-(1-etil-2-pirrolidi-
nil-metil)-5-sulfamoil-2-metoxi-benzamida. El citado producto -
de reacción se filtra, se lava con agua destilada y se deseca,
25 obteniéndose 25 g. El punto de fusión del producto obtenido es 176°C.

EJEMPLO 2

30 23,1 g (0,1 mols) de ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico, ri-
gurosamente desecados en estufa a 100°C durante dos horas, se -
introducen en un matraz de 1 litro provisto de agitación mecáni-

- 6 - 433320



ca, embudo de llave y termómetro. Se agregan 200 cc de dimetilformamida anhidra y se pone en marcha la agitación. Se añaden a continuación 25 cc de trimetilamina anhidra y se calienta suavemente hasta que la sal formada queda disuelta. Se enfría el contenido del matraz a 0°C mediante un baño helado, y se agregan mediante el embudo de llave 13 g (0.1 mols) de cloruro de pivaloilo disueltos en 20 cc. de dimetilformamida anhidra. La adición debe realizarse lentamente, manteniendo la temperatura entre 0° y 5°C. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente añadiéndose a continuación 12,8 g (0,1 mols) de 2-amino-metil-N-etil-pirrolidina prosiguiendo la agitación a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un residuo que se disuelve en 100 cc de agua con el 5% de ácido acético. La solución formada se alcaliniza ligeramente con solución de hidróxido amónico, precipitando inmediatamente la N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-5-sulfamoil-2-metoxi-benzamida. El citado producto se filtra, se lava con agua destilada y se deseca, obteniéndose un producto de punto de fusión 177°-178°C.

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle, que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

1) - Procedimiento caracterizado por preparar la N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-5-sulfamoil-2-metoxi-benzamida hacien

433320



do reaccionar el anhídrido mixto formado entre una sal del ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico y el cloruro de pivaloilo, con la 2-amino-metil-N-etil-pirrolidina.

5 2) - Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque la sal del ácido 5-sulfamoil-2-metoxi-benzoico es una -
sal orgánica, como puede ser, por ejemplo, la sal formada con -
la N-etil-morfolina ó trietil-amina ó N-etil-pirrolidina ú otra
base orgánica terciaria, soluble en un disolvente orgánico anhi-
10 dro o inerte, tal como pudiera ser el acetonitrilo, la dimetil-
formamida, etc.,.

3) - Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por hacer reaccionar el anhídrido mixto precedentemente formado con la 2-amino-metil-N-etil-pirrolidina.

15 4) - PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DE BENZAMIDA.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria y nota que antecede y que consta de siete hojas mecanografiadas y folia-
das por una sola cara.

Barcelona para Madrid, 17 DIC. 1974