

435403

P. - 59.784

117



MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.³ C07D 403/12 // A61K 31/415

Int. Cl.⁷ C07D // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET
INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE

entidad francesa

establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg,
75 Paris, 7^e, Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-(1'-ALILPIRRO-
LIDINEL-2'-METIL)-2-METOXI-4,5-AMINIDO-BENZAMIDA"
(Clase Internacional C07D)

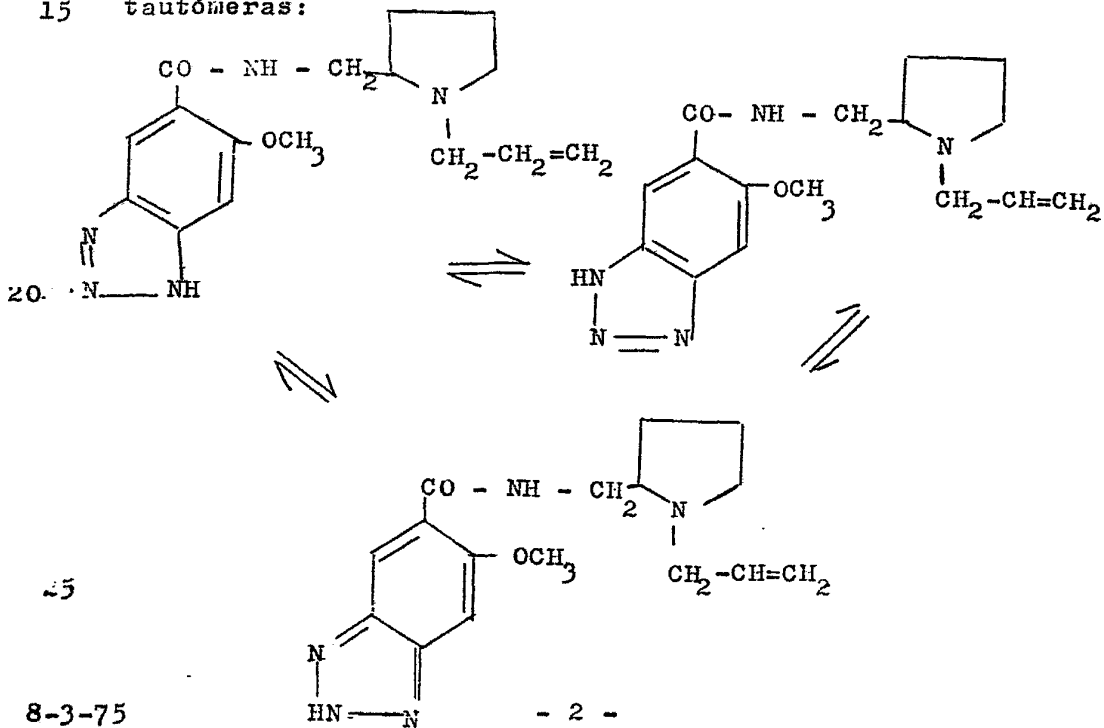


La presente invención se refiere a la N-(1-(2-pirrolidinil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida, a sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, a sus sales de amonio cuaternario, a sus isómeros dextrógiro y levógiro, y a los procedimientos de su preparación. La invención se refiere además a los medicamentos cuyo principio activo está constituido por la benzamida de la invención.

Se ha encontrado que el compuesto de la invención tiene propiedades farmacológicas superiores a las de compuestos semejantes, así como a las de compuestos conocidos y comercializados, tales como la metoclopramida.

La estructura del compuesto de la invención puede representarse esquemáticamente por medio de tres formas

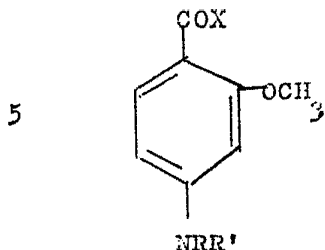
15 tautómeras:





17 MAR 1975

Puede prepararse, según la invención, por nitración de un compuesto de fórmula:



en la que X puede ser un radical hidroxilo o alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R y R' pueden ser hidrógeno o un radical acilo,

10 por hidrogenación del compuesto nitrado en posición 5-formado, diazotación del compuesto 4,5-diamino obtenido; la amidificación se efectúa por reacción directa del compuesto de 4,5-azimido así obtenido con 1-alil-2-amino-me
15 tilpirrolidina, o por reacción de uno de sus derivados ac-
tivados.

Según el procedimiento de la invención, la reac-
ción puede efectuarse por nitración de un 2-metoxi-4-amino-benzoato de alcoholo inferior, hidrogenación del 2-me-
toxi-4-amino-5-benzoato de alcoholo formado, diazotación
20 del 2-metoxi-4,5-diamino-benzoato de alcoholo formado, y
amidificación del 2-metoxi-4,5-azimido-benzoato de alcohi
lo obtenido, por medio de 1-alil-2-aminometil-pirrolidina.

En el curso de la primera etapa del procedimien-
to según la invención, se emplea preferiblemente el 2-me-
25 toxi-4-aminobenzoato de metilo. Sin embargo, también pue



17 MAR 1975

den emplearse perfectamente otros ésteres de alcohol inferior, tales como ésteres etílico, propílico, butílico o pentílico.

5 La hidrogenación del grupo nitro, según el procedimiento de la invención, puede efectuarse por medio de hidrógeno en presencia de catalizadores, tales como el platino, paladio, níquel Raney, o por medio de hidrógeno naciente formado por acción de un ácido fuerte sobre metales tales como el hierro, estaño, zinc, así como por
10 medio de cualquier otro agente de hidrogenación adecuado.

El compuesto 4,5-diamino así obtenido puede diazotarse después por medio de cualquier agente de diazotación deseable, como por ejemplo la mezcla de nitrito de sodio-ácido clorhídrico, o nitrito de isoamilo, para formar el correspondiente compuesto 4,5-azimido.
15

El compuesto azimido puede amidificarse por medio de 1-alil-2-aminometil-pirrolidina. Esta reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de disolvente. Los sistemas empleados como disolventes, inertes frente a la
20 reacción de amidificación, son, por ejemplo, alcoholes, polioles, benceno, tolueno, dioxano, cloroformo, o éter dimetílico de dietilenglicol. También se puede emplear como disolvente un exceso de la amina empleada como materia prima. Puede ser preferible calentar la mezcla de
25 reacción durante la amidificación, por ejemplo hasta el punto de ebullición de los disolventes citados antes.



Según el procedimiento de la invención, la reacción puede efectuarse a partir de un 2-metoxi-4-acilamino benzoato de alcohol inferior. En lugar del grupo acetilo empleado preferiblemente para sustituir a la función amina situada en posición 4 del núcleo bencénico, pueden emplearse igualmente otros grupos, como por ejemplo grupos formilo, propionilo, butirilo, n-alcoromato de alcohol, ftaloilo, benzofilo, así como cualquier otro grupo fácilmente dissociable.

La reacción anterior puede efectuarse igualmente de tal modo que el grupo acilo se elimine antes de la hidrogenación del grupo nitro. El compuesto 4,5-diamino así obtenido puede reaccionar a continuación como se ha descrito anteriormente. Si el grupo acilo no es un grupo ftaloilo, puede eliminarse también después de la amidificación.

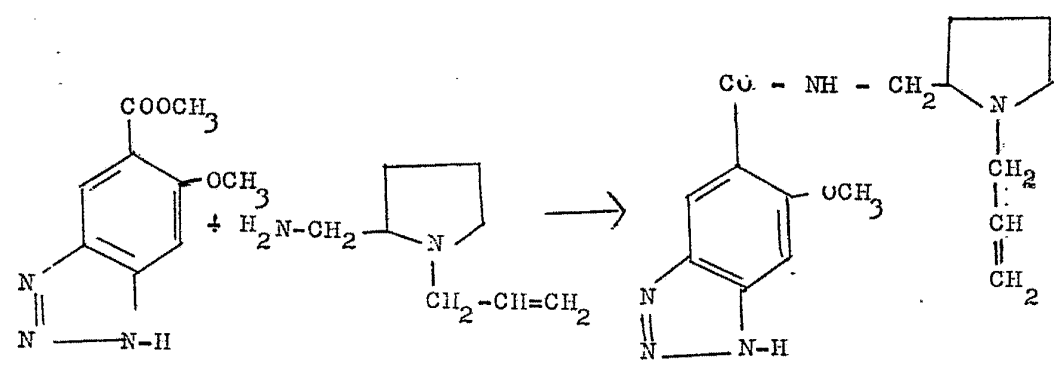
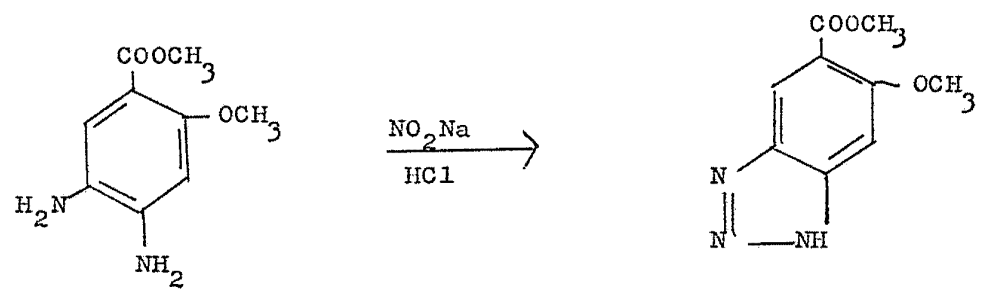
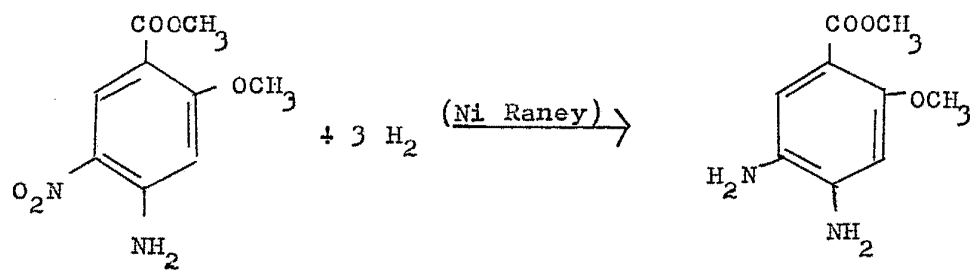
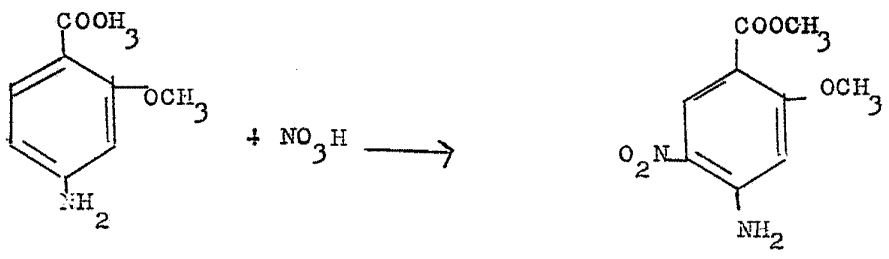
Puede darse una ilustración del procedimiento según la invención por medio del esquema de reacción siguiente:

20

25



17 MAR 1975



S-3-75



Según el procedimiento de la invención, la reacción puede efectuarse a partir del ácido 2-metoxi-4-aminobenzoico, que puede nitrarse, puede hidrogenarse el ácido 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico, puede diazotarse el ácido 2-metoxi-4,5-diaminobenzoico, y el ácido 2-metoxi-4,5-azimidobenzoico así obtenido puede reaccionar, bien con un derivado reactivo de 1-alil-2-aminometil-pirrolidina, o bien en forma de uno de sus derivados reactivos con 1-alil-2-amino-metil-pirrolidina.

De este modo se obtiene N-(1'-alilpirrolidinil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimido-benzamida.

Puede aplicarse la misma vía de síntesis a un ácido 2-metoxi-4-acilamino-benzoico como se ha definido anteriormente. La sustancia de partida puede ser, por ejemplo ácido 2-metoxi-4-acetilamino-benzoico. Este compuesto puede nitrarse, hidrogenarse y diazotarse como se ha descrito anteriormente.

El 1-acetil-5-carboxihidroxi-6-metoxi-benzotriazol formado finalmente puede conducir al compuesto de la invención, bien por reacción del ácido anterior con un derivado reactivo de 1-alil-2-aminometil-pirrolidina, o bien por reacción de la amina anterior con un derivado reactivo del ácido, y el producto de reacción se desacila sin que sea necesario un aislamiento previo.

La desacilación puede efectuarse igualmente an-



tes de la reacción de hidrogenación o de diazotación. Este método es necesario, por ejemplo, en el caso de sustitución con un grupo ftaloilo.

5 Según el procedimiento de la invención, los productos siguientes pueden emplearse como derivados reactivos de la amina: los productos de reacción de la amina con cloruros de fósforo, con oxiclорuro de fósforo, con orto-
fenilen-clorofosfitos de dialcoholo o diarilo, con diclorofosfitos de alcoholo o arilo, o con isotiocianato de 1-
10 alil-2-aminometilpirrolidina. Los derivados reactivos citados anteriormente pueden reaccionar con el ácido in situ o después del aislamiento previo. No obstante, la invención no se limita a los derivados reactivos descritos anteriormente.

15 Como derivados reactivos del ácido pueden emplearse los compuestos siguientes: los ésteres reactivos del ácido, tales como, por ejemplo, éster cianometílico o éster metoximetílico, o los ésteres aromáticos sustituidos o no; los N-hidroxiimidoésteres; los halogenuros de ácido,
20 tales como el cloruro o bromuro; las hidrazidas de ácido; las azidas de ácido; los anhídridos simétricos; los anhídridos mixtos, como por ejemplo los formados con haloformatos de alcoholo inferior; los azólidos, como por ejemplo triazólido, tetrazólido, y especialmente imidazólido.
25 No obstante, la invención no se limita a los derivados an



tes citados.

Además, también es posible efectuar la reacción del ácido libre y de la amina en presencia de un agente de condensación, como por ejemplo tetracloruro de silicio, anhídrido fosfórico, o una carbodiimida, como la dicitclohexil-carbodiimida.

El compuesto obtenido según el procedimiento de la invención puede reaccionar, si es necesario, con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, para dar sales de adición de ácido.

El compuesto de la invención puede emplearse con fines terapéuticos en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, una vez puestas en forma farmacéutica con ayuda de los excipientes empleados usualmente, bien en forma de comprimidos, cápsulas de gelatina, jarabes, disoluciones inyectables, o de cualquiera otra forma deseable.

Los resultados de los ensayos farmacológicos del compuesto según la invención, denominado en adelante compuesto A, muestran, en comparación con los de benzamidas conocidas, una toxicidad baja y una superioridad en lo que se refiere a las propiedades antieméticas y catalé-



5 ticas.

Se han comparado con el compuesto de la invención los compuestos siguientes:

5

1º) N,N-dietilaminoetil-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (compuesto B) del comercio, cuya denominación común es metoclopramida.

10

2º) N--(1'-etilpirrolidil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida (compuesto C), conocido desde la patente francesa nº 1.572.168, ejemplo 2.

Se obtienen los resultados experimentales siguientes:

A - Toxicidad (DL₅₀, mg/kg, i.v., 5 días, ratón)

	<u>Compuesto</u>	<u>DL₅₀</u>
15	A	92,7
	B	38
	C	69,2

B - Actividad antiemética (DE₅₀, s.c., perros)

	<u>Agente emético</u>	A	B	C	
20	Apomorfina	5,4	26,8	14	µ/kg
	Hidergina	63	207	-	µ/kg
	Sulfato de cobre	0,99	0,92	-	mg/kg
	Lanatósido	1,3	4,5	-	mg/kg

25



17 MAR. 1975

C- Indice terapéutico: J DL_{50} , i.v., ratón
 $J = \frac{DL_{50}, i.v., ratón}{DE_{50}, s.c., perro}$

<u>Compuesto</u>	<u>J</u>
A	160×10^2
B	14×10^2
C	49×10^2

D- Actividad cataléptica (DE_{50} , s.c., mg/kg)

<u>Compuesto</u>	<u>DE_{50}</u>
A	10% a 200 mg/kg
B	30,8
C	84,8

Así pues, el compuesto de la invención muestra un índice terapéutico sorprendente en comparación con el de los compuestos empleados como referencia, y ello con una actividad cataléptica reducida.

Los resultados anteriores se han confirmado en terapia humana, donde el compuesto de la invención se ha revelado como un agente antiemético poderoso para el tratamiento de los vómitos de cualquier origen en adultos, en niños, niños de pecho, y especialmente en el tratamiento de los vómitos en neurocirugía, en el curso de síndromes tóxicos o infecciosos, en el curso de la encefalografía gaseosa, para la naupatía, y en el tratamiento de síntomas eméticos postquimioterápicos, post-radioterápicos y post-operatorios.

17 MAR 1976

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, sin limitarla.

EJEMPLO 1

Etapa 1: 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoato de metilo.

72,5 g (0,4 moles) de 2-metoxi-4-aminobenzoato
5 de metilo, 140 ml de ácido acético y 126 g de anhídrido
acético se vertieron en un matraz de fondo redondo de 2
litros provisto de un agitador, termómetro y embudo de
goteo. La mezcla se calentó a unos 40°C durante 30 minu-
tos. Por medio del embudo de goteo se añadieron, gota a
gota, 48 ml de ácido nítrico (d = 1,49). Una vez termina-
10 da la adición de ácido nítrico, la agitación se mantuvo
durante 2 horas a 40°C. La mezcla se vertió después en
600 ml de una disolución metanólica de ácido sulfúrico
(0,4 moles). La mezcla se agitó a continuación, y después
se añadieron 1600 ml de agua y de hielo. Los cristales
15 formados se filtraron. Se obtuvieron 55,2 g de 2-metoxi-
4-amino-5-nitrobenzoato de metilo. (Rend.: 61%. P. de f.
214°C).

Etapa 2: 2-metoxi-4,5-diaminobenzoato de metilo.

555 g de 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoato de me-
20 tilo, 2.500 ml de metanol, y 300 g de níquel Raney se in-
trodujeron en un autoclave de 5 litros. La hidrogenación
se efectuó con una presión de hidrógeno de 50 kg. La tem-
peratura se elevó a 50°C, y se mantuvo en este valor du-
rante la absorción. Después de enfriar, el níquel se fil-
25 tró, y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó ba-



jo presión reducida, y los cristales obtenidos se lavaron dos veces con 600 ml de agua, y se secaron a 50°C. Se obtuvieron 305 g de 2-metoxi-4,5-diaminobenzoato de metilo (Rend.: 63,5%. P. de f. 139-140°C).

5 Etapa 3: 2-metoxi-4,5-azimidobenzoato de metilo.

294 g (1,5 moles) de 2-metoxi-4,5-diaminobenzoato de metilo, 2.500 ml de agua, y 550 ml de ácido clorhídrico (d = 1,18) se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 5 litros provisto de un agitador, un termómetro y un embudo de goteo. La mezcla se enfrió a 0-5°C, y se añadió gota a gota una disolución de 103 g de nitrito de sodio en 500 ml de agua. La mezcla se calentó a 35°C durante 30 minutos y después se enfrió. Los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron tres veces con 300 ml de cloruro de metileno y con agua. Después de secarlos a 50°C, se obtuvieron 256 g de 2-metoxi-4,5-azimidobenzoato de metilo. (Rend.: 82,4%. P. de f. 190-192°C).

15 Etapa 4: Clorhidrato de N-(1'-alilpirrolidinil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimido-benzamida

20 621 g de 2-metoxi-4,5-azimidobenzoato de metilo, 3 litros de tolueno anhidro, y 425 g de 1-alil-2-aminometilpirrolidina se introdujeron en un matraz de fondo redondo 6 litros provisto de un agitador mecánico, un termómetro y un refrigerante ascendente (de reflujo). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 5 horas. Una vez enfria-

17 MAR 1975

ción se enfrió a 15-20°C, y se añadieron gota a gota, por el embudo de decantación, 106 g (1,5 moles) de ácido nítrico (d = 1,49). Una vez terminada la adición de ácido nítrico, se mantuvo la agitación durante 1/2 hora a 40°C, y la mezcla se enfrió a continuación y se vertió en 5 litros de agua. Se obtuvieron 182 g de 2-metoxi-4-acetilamino-5-nitrobenzoato de metilo (Rend.: 63,%. P. de f. 163-165°C).

Etapa 2: Clorhidrato de 2-metoxi-4-acetamido-5-a.inobenzoato de metilo.

1 Kg de 2-metoxi-4-acetamino-5-nitrobenzoato de metilo, 3 l de acetato de etilo y 3 cucharadas de níquel Raney se introdujeron en un autoclave de 5 litros.

La mezcla se calentó a 75°C con agitación. La hidrogenación se efectuó bajo una presión de hidrógeno de 50 kg. Una vez que la temperatura llegó a 95°C, se mantuvo durante toda la absorción de gas, lo que requiere alrededor de 10 minutos. El hidrógeno se introdujo de nuevo 4 ó 5 veces de modo similar hasta que cesó la absorción. La reacción se realizó aproximadamente en una hora y 15 minutos. Después de enfriar, el níquel se filtró y se lavó con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado se acidificó con 500 ml de una disolución que contenía 350 g de ácido clorhídrico en 1000 ml de etanol, y el clorhidrato cristalizó. Tras filtración bajo vacío a 15°C y la-



17 MAR 1975

vado con 500 ml de acetato de etilo, este producto se
secó a 50°C. Se obtuvieron 905 g de clorhidrato de 2-me-
toxi-4-acetamino-5-aminobenzoato de metilo. (Rend.: 88%.
P. de r.: 202-205°C.

5 Etapa 3: 1-acetil-5-carbometoxi-6-metoxibenzotriazol.

14 litros de agua y 1920 g de clorhidrato de
2-metoxi-4-acetamino-5-aminobenzoato de metilo se intro-
dujeron en un recipiente de 20 litros provisto de un agi-
tador, un termómetro, y un embudo de goteo. El clorhidra-
to se disolvió completamente por agitación. Se añadieron
700 ml de ácido clorhídrico de una vez. Se añadió gota a
gota, en una hora, una disolución de 490 g de nitrito de
sodio en 1 litro de agua, a una temperatura mantenida en-
tre 25 y 30°C. El compuesto azimido cristalizó desde su
formación. Después de finalizada la adición, se mantuvo
la agitación durante 1 hora a 25°C. El compuesto azimídi-
co se filtró bajo vacío y se lavó varias veces con agua,
y se secó a 50°C. Se obtuvieron 1485 g de 1-acetil-5-car-
bometoxi-6-metoxibenzotriazol. (Rend.: 85%. P. de f.
114-115°C).

Etapa 4: 2-metoxi-4,5-azimidobenzoato de metilo

7,4 litros de metanol y 1485 g de 1-acetil-5-car-
bometoxi-6-metoxibenzotriazol se introdujeron en un reci-
piente de 20 litros provisto de un agitador mecánico, un
refrigerante de reflujo y un embudo de goteo.



La mezcla se calentó bajo agitación a la temperatura de reflujo. A continuación se añadieron 460 ml de ácido clorhídrico y se observó la disolución completa. Después se añadieron 100 g de carbón activo (3 S) y se mantuvieron durante 20 minutos estas condiciones de reflujo. El carbón activo se separó por filtración de la mezcla caliente. Después de enfriar a 0°C cristalizó el éster azimido. Los cristales se filtraron bajo vacío, se lavaron varias veces con agua y se secaron a 50°C. Se obtuvieron 780 g de sustancia. (Rend.: 63%).

El producto se purificó por disolución de 780 g de éster azimido en una disolución de 1 litro de amoníaco concentrado en 3,9 litros de agua, y después por adición de 100 g de carbón activo. La mezcla se dejó a continuación en reposo durante 10 minutos, y después se filtró. El filtrado se acidificó hasta pH 1 por medio de ácido clorhídrico. Los cristales de éster azimido formados se filtraron bajo vacío y se lavaron con agua. Se efectuó una purificación idéntica a la descrita anteriormente. Los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a 50°C. Se obtuvieron 742 g de 2-metoxi-4,5-azimidobenzoato de metilo. (Rend.: 60%. P. de f.: 192°C).

Etapa 5: Clorhidrato de N-(1'-alilpirrolidil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida

621 g de 2-metoxi-4,5-azimidobenzoato de metilo,

17 MAR 1975



3 litros de tolueno anhidro y 425 g de amina se vertieron en un matraz de fondo redondo de 6 litros, equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un refrigerante ascendente. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de enfriarla a 50°C, se añadieron 600 ml de una disolución que contenía 350 g de ácido clorhídrico en 1 litro de etanol. La temperatura se elevó a 70-80°C. La mezcla se enfrió a 50°C, y la capa orgánica se separó del residuo. Se añadieron tres litros de metanol, y la mezcla se calentó hasta lograr una disolución completa. La disolución se filtró en caliente sobre 150 g de carbón activo (3 S). Al filtrado se le añadieron 6 litros de metiletilcetona, y la mezcla se enfrió a continuación a 0°C, y el compuesto cristalizó lentamente; después de filtrar y lavar con 500 ml de metiletilcetona, y secar a 50°C, se obtuvieron 687 g de clorhidrato de N-(1'-alilpirrolidil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida. (Rend.: 65%. P. de f.: 206-208°C).

HCl, %:	teórico	10,38%
	encontrado	10,18%

Pureza por valoración con HClO_4 en medio no acuoso: 99,5%.

EJEMPLO 3

Etapa 1: Acido 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico.

16,7 g (0,1 mol) de ácido 2-metoxi-4-aminobenzoico se nitraron de manera similar a la descrita anteriormente.



Se obtuvieron 13,3 g de ácido 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico. (Rend.: 64,9%. P. de f.: 254°C).

Etapa 2: Acido 2-metoxi-4,5-diaminobenzoico

5 Como se ha descrito anteriormente, se hidrogenaron 23 g (0,13 moles) de ácido 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico, y se formaron 19,8 g de ácido 2-metoxi-4,5-diaminobenzoico. (Rend.: 83,6%).

Etapa 3: Acido 2-metoxi-4,5-azimidobenzoico.

10 36,4 g (0,2 moles) de ácido 2-metoxi-4,5-diaminobenzoico se trataron, como se ha descrito anteriormente, por medio de nitrito de sodio, en presencia de ácido clorhídrico. Se obtuvieron 31 g de ácido 2-metoxi-4,5-azimido benzoico (Rend: 30,3%. P. de f.: 245°C).

Etapa 4: N-(1'-alilpirrolidil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida.

15 38,6 g (0,2 moles) de ácido 2-metoxi-4,5-azimido benzoico se disolvieron en tolueno anhidro, y se añadieron 56 g (0,4 moles) de 1-alil-2-aminometilpirrolidina. La mezcla se calentó a 50°C y se añadieron después 42 g
20 (0,3 moles) de anhídrido fosfórico. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas, y se enfrió después a 80°C. Después de añadir agua, la capa acuosa se alcalinizó. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua, y después se disolvieron en 450 ml de acetona. Tras la cristalización, el producto se filtró, se lavó y se secó.

25 Se obtuvieron 40,4 g de N-(1'-alilpirrolidil-2'-metil)-2-

17 MAR 1975

metoxi-4,5-azimidobenzamida. (Rend.: 65%. P. de f.: 139°C).

EJEMPLO 4

Etapa 1: Acido 2-metoxi-4-acetilamino-5-nitrobenzoico.

5 De manera similar a la descrita anteriormente, se nitraron 20,9 g (0,1 mol) de ácido 2-metoxi-4-acetilaminobenzoico. Se obtuvieron 16,5 g de ácido 2-metoxi-4-acetilamino-5-nitrobenzoico. (Rend.: 64,9%. P. de f. 186-138°C).

10 Etapa 2: Acido 2-metoxi-4-acetilamino-5-aminobenzoico.

De modo similar al descrito anteriormente se hidrogenaron 32 g (0,13 moles) de ácido 2-metoxi-4-acetilamino-5-nitrobenzoico, y se formaron 24,5 g de ácido 2-metoxi-4-acetilamino-5-aminobenzoico. (Rend.: 84%).

15 Etapa 3: 1-acetil-5-hidroxicarbonil-6-metoxibenzotriazol.

8,7 g (0,039 moles) de ácido 2-metoxi-4-acetilamino-5-aminobenzoico se trataron, como se ha descrito anteriormente, por medio de nitrito de sodio en presencia de ácido clorhídrico. Se obtuvieron 7,3 g de 1-acetil-5-hidroxicarbonil-6-metoxibenzotriazol (Rend.: 79,6%. P. de f. 208-212°C).

20 Etapa 4: 1-acetil-5-clorocarbonil-6-metoxibenzotriazol

25 4,7 g de 1-acetil-5-hidroxicarbonil-6-metoxibenzotriazol, 16,5 ml de cloruro de tionilo, y 11 ml de cloroformo se introdujeron en un matraz de fondo redondo de

17 MAR. 1973



250 ml, La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. Se obtuvieron 4,7 g de 1-acetil-5-clorocarbonil-6-metoxibenzotriazol.
5 (Rend.: 92,7%. P. de f.: 170°C).

Etapa 5: Clorhidrato de N-(1'-alilpirrolidil-2'-metil)-
2-metoxi-4,5-azimidobenzamida

2,2 g (0,016 moles) de 1-alil-2-aminometilpirrolidina, 23 ml de metiletilcetona se introdujeron en un
10 matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadieron 3,8 g
(0,015 moles) de 1-acetil-5-clorocarbonil-6-metoxibenzotriazol. La mezcla se dejó durante una noche a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a continuación bajo presión reducida. Se añadieron 5 ml de ácido
15 clorhídrico (d = 1,18) y 28 ml de alcohol etílico, y la
mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, el disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dimetilformamida hirviendo. La mezcla se filtró y, después de
20 enfriarla, cristalizó la benzamida. Los cristales se filtraron bajo vacío, se lavaron con un poco de dimetilformamida, y a continuación con tetrahidrofurano, y después se secaron a 50°C. Se obtuvieron 3,2 g de clorhidrato de
25 N-(1'-alilpirrolidil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida. (Rend.: 60,7%. P. de f.: 206°C).

% de HCl: teórico 10,38
encontrado 10,27



La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 11 de Enero de 1975, bajo el número P 25 00 919.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

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:

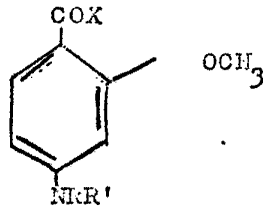
1ª.- Un procedimiento de preparación de N-(1'-alilpirrolidinil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimido-benzamida, así como de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sus sales de amonio cuaternario, y sus isómeros levógiro y dextrógiro, caracterizado por nitrar un compuesto de fórmula

25

8-3-75

- 22 -

17 MAR 1975



5 en la que X es un radical hidroxilo o alcóxido que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R y R' son hidrógeno o un radical acilo, hidrogenar el compuesto nitrado en 5- formado, diazotar el compuesto 4,5-diamino obtenido, y amidificar por reacción directa del compuesto 4,5-azimido así obtenido con 1-alil-2-aminometilpirrolidina, o
 10 por reacción de uno de sus derivados activados.

2º.- Un procedimiento de preparación de N-(1'-alilpirrolidinil-2'-metil)-2-metoxi-4,5-azimido-benzamida.

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

Esta Memoria consta de veintitrés hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 17 MAR. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
 Por Poder.

MA
 25
 14-3-75 CAL