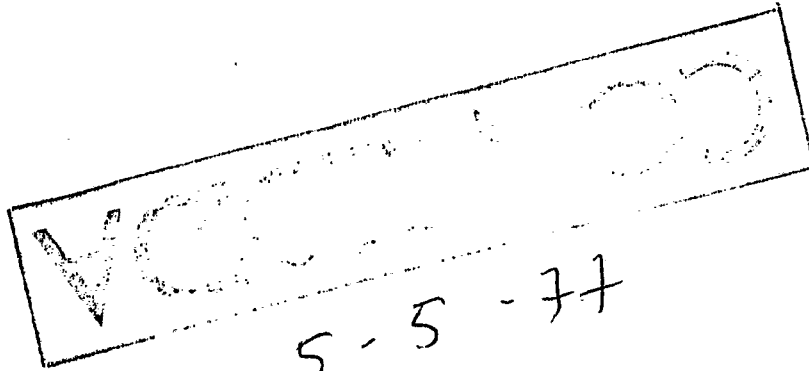


437.880



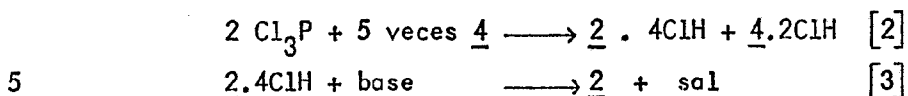
5-5-77

| | |
|-----------|------|
| Int. Cl.: | 007b |
| | |
| | |

PATENTE DE INVENCION

por veinte años,
para todo el territorio español por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION
DE UN DERIVADO BENZAMIDICO", cuyo privilegio se solicita a favor
de la entidad nacional FERRER INTERNACIONAL, S.A., domiciliada en
Barcelona, Gran Vía Carlos III nº 94

en un disolvente inerte del tipo anteriormente mencionado. La estequiometría de la reacción queda representada en el esquema



La formación de difosfodiazetidinas análogas a 2 ha sido estudiada por Grimmel y col. ("J. Am. Chem.", 68, 542, 1946).

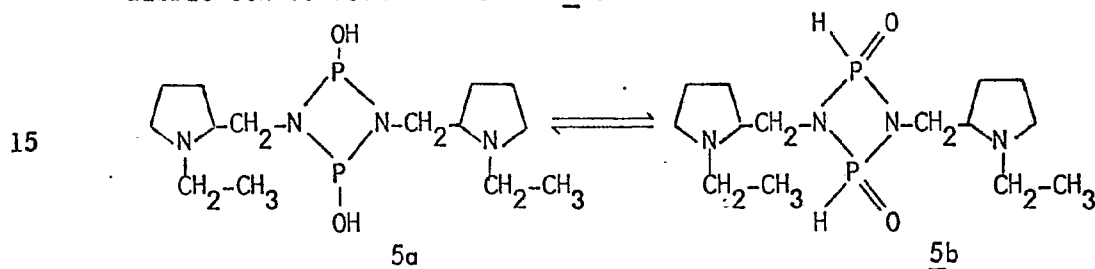
El presente procedimiento posee la ventaja de no ser necesario aislar ni el tetraclorhidrato de 2 ni la base libre 2, de tal manera que se pueden tratar in situ con el ácido 3, transformándose así este procedimiento en un sencillo proceso operacional de carácter unitario.

En nuestros laboratorios se ha descubierto que es necesario para la adecuada realización práctica de la presente invención - que el ácido 2-metoxi-5-sulfamoyl-benzoico (3) esté disuelto en el momento de la reacción. Por ello, si se usa como disolvente - un líquido no polar como el tolueno, resulta conveniente la adición de N,N-dimetil-formamida para aumentar la concentración en solución del mencionado ácido. También se ha comprobado experimentalmente que la reacción se ve favorecida por la presencia de trietilamina, confirmando la necesidad de un reactivo básico que libere la 2,4,1,3-difosfodiazetidina 2 de su tetraclorhidrato 3.

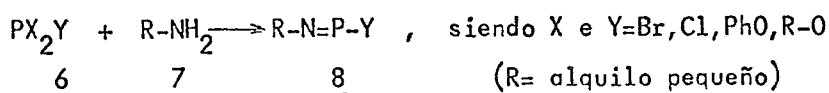
Para la realización práctica de este invento se necesita simplemente un matraz provisto de agitación mecánica en el que se introducen la amina 4, trietilamina y el ácido 3, disuelto previamente en N,N-dimetilformamida si el disolvente es no polar, - en proporción de pesos equivalentes 2,5:4:2 respectivamente. Se añade el disolvente, que también puede ser un líquido polar, como por ejemplo, acetonitrilo y se adiciona el catalizador (tri-

cloruro de fósforo) en proporción de 1,1 equivalentes. Se refluje y después se separan los cristales por alcalinización con carbonato sódico. Se filtran los cristales, se lavan y se secan obteniéndose el producto objeto de la presente invención en rendimientos que igualan o superan el 80%.

Rendimientos ligeramente mayores (incluso del 88%) pueden alcanzarse cambiando el agente condensante tricloruro de fósforo - por fosfito de difenilo, consistiendo en este caso en el tratamiento de la amina 4 con dicho derivado de fósforo, lo que conduce, de manera análoga al procedimiento anteriormente expuesto, a la difosfodiazetidina de fórmula 5a la cual se encuentra en equilibrio con su forma tautómera 5b:



En este caso, la reacción entre el fosfito de difenilo y la amina 4 transcurre mol a mol. Todo lo expuesto hasta aquí se puede resumir esquemáticamente en la reacción:

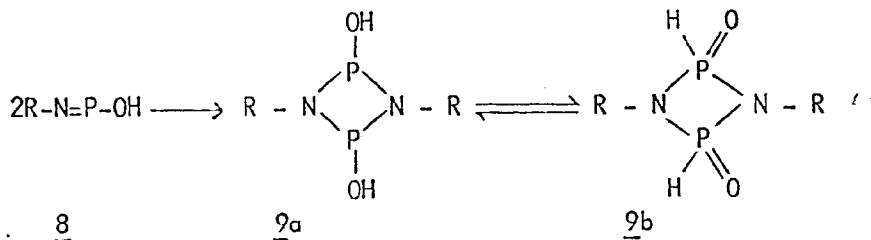


También es posible que $X \neq Y = \text{OH}$ (caso del fosfito de difenilo)

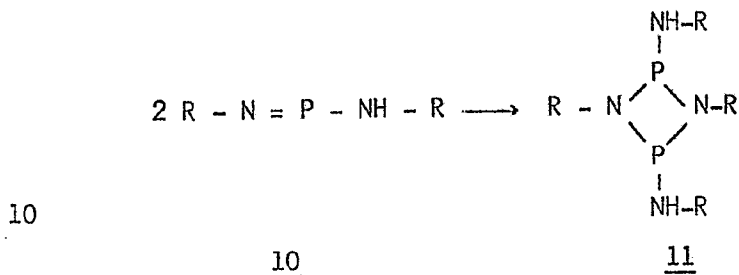
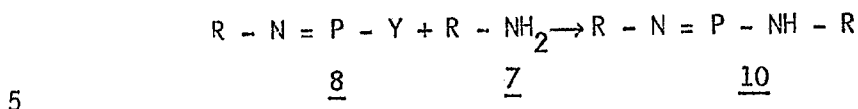
25

Cuando $Y = \text{OH}$, el intermedio 8 dimeriza a la dihidroxi-difosfodiazetidina 9a \rightleftharpoons 9b

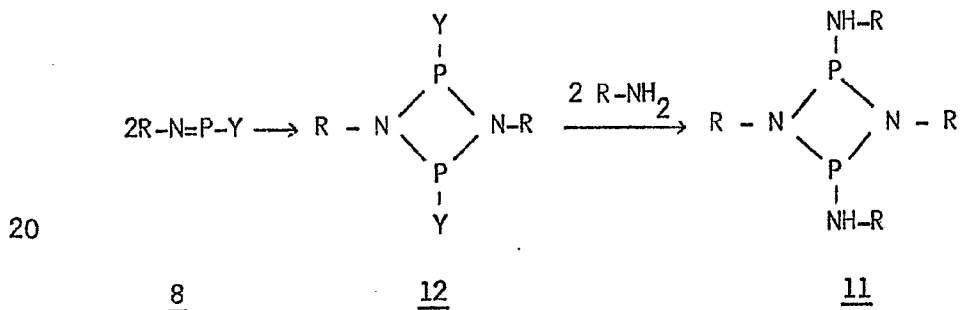
30



Por el contrario, cuando $Y \neq OH$, el intermedio 8 reacciona con una segunda molécula de amina antes de dimerizar a 11:



También cabe la posibilidad, desde el punto de vista mecanístico de que 8 ($Y \neq OH$) dimerice primeramente a 12 y sea atacado después por la mina:



Hecha la descripción del invento, se describe a continuación unos ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas. .

EJEMPLO 1

En un matraz de 100 ml, provisto de agitación magnética, se introducen 2,08 g (0,0162 moles, 2,5 equivalentes) de 2-aminome-

til-1-etilpirrolidina, 2,84 g (0,0284 moles, 4 equivalentes) de
trietil-amina, 30 ml de tolueno y 3,0 g (0,0129 moles, 2 equiva-
lentes) de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico disuelto en 10 ml
de N,N-dimetil-formamida. Se refluye y se adicionan 0,63 ml
5 (0,0071 moles, 1,1 equivalentes) de tricloruro de fósforo. Se -
forma una resina que paulativamente cristaliza en parte. Se man-
tiene a reflujo durante 2 horas. Se evapora el tolueno y el resi-
duo pastoso se suspende en 25 ml de solución saturada de carbona-
to sódico. Se filtran los cristales precipitados y se realizan -
10 dos lavados con 10 ml de agua cada uno. Se secan sobre pentóxido
de fósforo al vacío, obteniéndose 3,65 g (0,0107 moles) de N-(1-
etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida. El -
punto de fusión es 177-178°C. Por cromatografía de capa fina se
observa una sola mancha. El rendimiento en producto puro es del
15 83%.

EJEMPLO 2

En un matraz de 100 ml, provisto de agitación magnética, se
introducen 2,08 g (0,0162 moles, 2,5 equivalentes) de 2-aminome-
til-1-etilpirrolidina, 2,84 g (0,0284 moles, 4 equivalentes) de
20 trietilamina, 50 ml de acetonitrilo y 0,63 ml (0,0071 moles, 1,1
equivalentes) de tricloruro de fósforo. Se calienta levemente du-
rante 5 minutos y se adicionan lentamente 3,0 g (0,0129 moles, 2
equivalentes) de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico, pasando to-
talmente a solución. Esta solución se mantiene a reflujo durante
25 3 horas precipitando lentamente cristales. Se evapora el acetoni-
trilo y los cristales se suspenden en 25 ml de solución saturada
de carbonato sódico. Se filtran y se lavan dos veces con 10 ml -
de agua. Se secan sobre pentóxido de fósforo al vacío, obtenién-
dose 3,52 g (0,0103 moles) de N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-
30 metoxi-5-sulfamoil-benzamida. El punto de fusión es 171-172°C. -

Por cromatografía de capa fina se observa una sola mancha. El rendimiento en producto puro es del 80%.

EJEMPLO 3

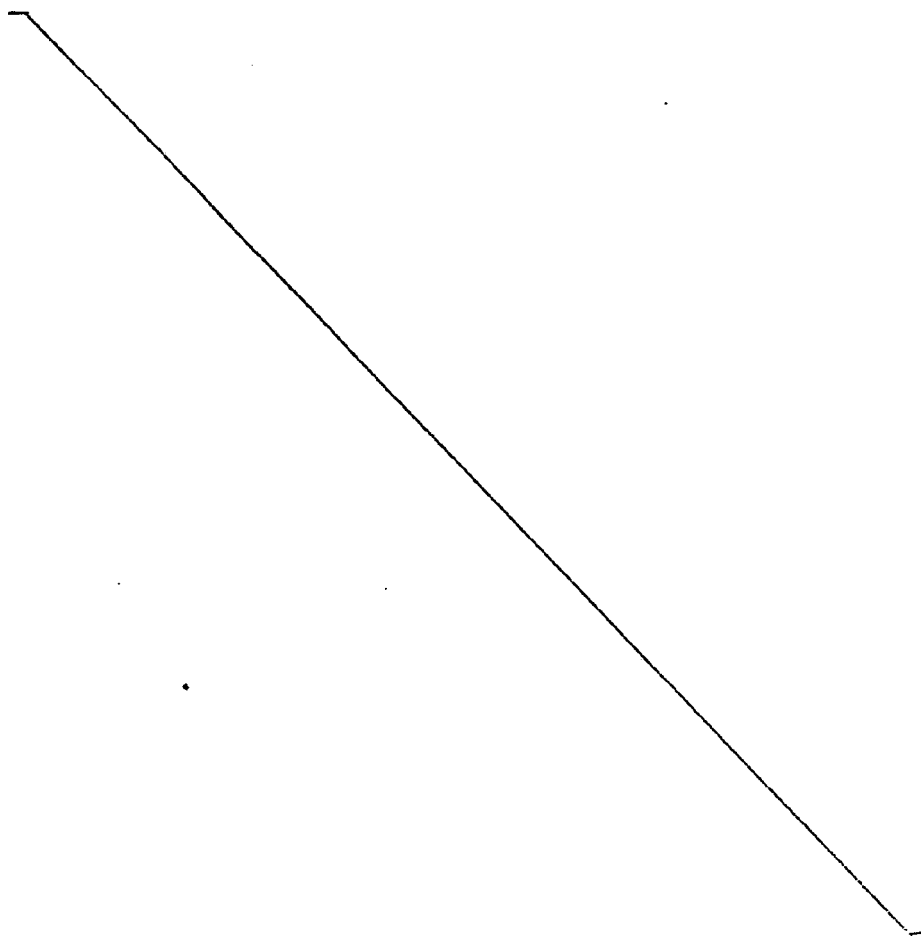
En un matraz de 50 ml, provisto de agitación magnética, se introducen 2,08 g (0,0162 moles, 1,25 equivalentes) de 2-aminometil-1-etilpirrolidina, 20 ml de tolueno y 3,8 g (0,0162 moles, 1,25 equivalentes) de fosfito de difenilo. Se calienta a reflujo y se adicionan 3,0 g (0,0129 moles, 1 equivalente) de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico disuelto en 10 ml de N,N-dimetil-formamida. Se continúa el reflujo durante 2 horas. Se evapora el tolueno y se suspende el residuo en 60 ml de solución saturada de carbonato sódico. Se agita por espacio de 1 hora y se filtra lavando los cristales dos veces con agua. Después de secar sobre pentóxido de fósforo al vacío se recogen 3,5 g (0,0102 moles) de N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida. El punto de fusión es 170°C con reblandecimiento. Por cromatografía de capa fina se observa una sola mancha. El rendimiento en producto puro es del 80%.

EJEMPLO 4

En un matraz de 100 ml, provisto de agitación magnética, se introducen 2,08 g (0,0162 moles, 1,25 equivalentes) de 2-aminometil-1-etilpirrolidina, 30 ml de acetonitrilo y 3,8 g (0,0162 moles, 1,25 equivalentes) de fosfito de difenilo. Se calienta hasta reflujo y se añaden 3,0 g (0,0129 moles, 1 equivalente) de ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico suspendidos en 15 ml de acetonitrilo, disolviéndose por completo. Se mantiene 3 horas a reflujo y se evapora a sequedad. La resina se suspende en 25 ml de solución saturada de carbonato sódico. Los cristales precipitados se filtran y se lavan dos veces con 10 ml de agua. Después de secar sobre pentóxido de fósforo al vacío se recogen 3,87 g (0,0113

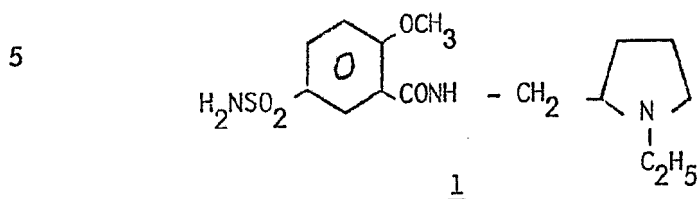
moles) de N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida. El punto de fusión es 176-177°C. Por cromatografía de capa fina se observa una sola mancha. El rendimiento en producto puro es del 88%.

5 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
10 que antecede.

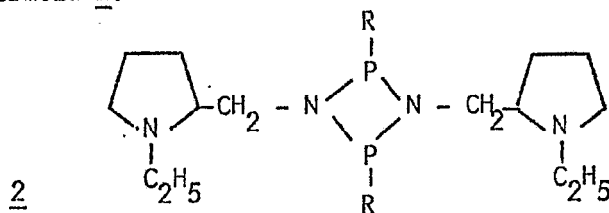


NOTA REIVINDICATORIA

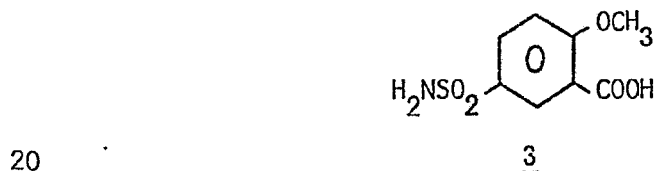
1ª)- Procedimiento de obtención de un derivado benzamídico, de fórmula 1:



10 caracterizado por hacer reaccionar una 2,4,1,3-difosfodiazetidina de fórmula 2:



15 donde R puede ser OH ó un grupo N-metil-pirrolidin-metil-amina, con el ácido de fórmula 3:



2ª) - Procedimiento de obtención de un derivado benzamídico según la Reivindicación 1ª, caracterizado por obtener la 2,4,1,3-difosfodiazetidina de fórmula 2 in situ, por tratamiento de la amina de fórmula 4:



30 con un derivado de fósforo trivalente del tipo trihalogenuro de fósforo, preferentemente bromuro o cloruro si la 2,4,1,3-difosfo-

diazetidina a emplear es la 2 (R = OH), o bien del tipo fosfito de dialquilo o diarilo, si la 2,4,1,3-difosfodiazetidina es la 2 (R = N-metil-pirrolidin-metil-amina).

5 3ª) - Procedimiento de obtención de un derivado benzamídico según la Reivindicación 1ª, caracterizado por efectuarse el proceso en un disolvente inerte, moderadamente polar como el acetónitrilo o mezclas de tolueno y N,N-dimetilformamida, siendo necesaria una base, preferentemente la trietilamina cuando el derivado de fósforo empleado es el trihalogenuro.

10 4ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO BENZAMIDICO.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria que antecede y que consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Barcelona para Madrid, 12 MAR 1975

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

pa.

