

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	446448	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		GO 1307/75	28 de Marzo de 1.975		HUNGRIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61H		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-ETIL-2-(2'-METOXI-5'-SULFONAMIDOBENZOIL)-AMINOMETIL-PIRROLIDINA Y SUS SALES DE ADICION ACIDAS".

71	SOLICITANTE (S)
	Alkaloida Vegyészeti Gyár

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Tiszavasvári (Hungria)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Judit Kosáry; Dr. Endre Kasztreiner; Dr. Lajos Farkas; Dr. János Borvendég; Da Judit Eggenhofer, nacida Szauer; Da Veronika Pap; Dr. Tibor Balogh; D. György Somogyi; Dr. Ernő Orbán; Da Eva Koczka, nacida Falta y Da Erzsébet Bursich, nacida Szekeres.

73	TITULAR (ES)
	Alkaloida Vegyészeti Gyár

74	REPRESENTANTE
	Victor Gil Vega

UNE A - MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

CONCEDIDA

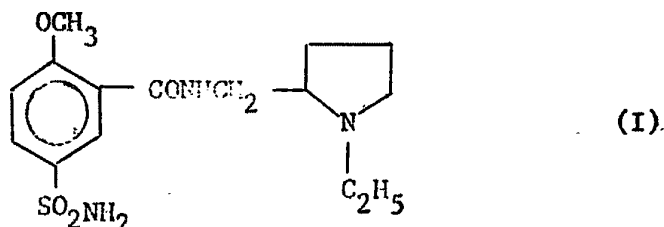
-5 MAR. 1977

POOR QUALITY

### MEMORIA DESCRIPTIVA

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación de 1-Etil-2-2(2'-Metoxi-5'-Sulfonamidobenzoil)-Aminometil-Pirrolidina y sus Sales de adición ácidas, conforme se describe a continuación.

Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento de preparación del compuesto psicotrópico e inhibidor de úlceras gástricas 1-etil-2-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometilpirrolidina, de fórmula general (I)



denominado Sulpiride (Arch. Franc. Mal. Appar. Digest 59, 50/1970/; Sem. Hop. 45, 3028 /1969/), así como de sus sales formadas con ácidos terapéuticamente aceptables.

Se conocen en la literatura varios métodos para la preparación del compuesto de fórmula (I) y de su sal de ácido clorhídrico.

De acuerdo con la patente húngara nº 153.310, el compuesto de fórmula (I) se prepara calentando ácido 2-metoxi-5-sulfonamidobenzóico con un exceso de cloruro de tionilo y condensando el cloruro ácido formado con 1-etil-2-2aminometilpirrolidina. La sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) cristaliza a partir de la mezcla de reacción tras la adición de agua. La citada patente se refiere sólo a la preparación de la sal de ácido clorhídrico, sin facilitar ninguna información sobre el rendimiento. El principal inconveniente de este método

de preparación es la pequeña cantidad y la naturaleza impura de la sal de ácido clorhídrico obtenida en el curso de la condensación del cloruro ácido con 1-etil-2-aminometilpirrolidina; además, se producen pérdidas en la purificación y conversión de dicha sal en la correspondiente base. Tales inconvenientes resaltan particularmente cuando ha de aplicarse el método a mayor escala.

De acuerdo con la memoria de la patente estadounidense nº 3.342.826, el compuesto de fórmula (I) se obtiene de la siguiente manera: se prepara el carbonil-diimidazol a partir de imidazol y fosgeno en benceno seco, se separa el hidrocloruro de imidazol por filtración, se evapora la solución hasta su secado, se disuelve el residuo obtenido en tetrahidrofurano anhidro y se reacciona con ácido 2-metoxi-5-sulfonamidobenzóico. El compuesto de fórmula (I) se obtiene reaccionando el N-(2-metoxi-5-sulfonamidobenzóil)-imidazol, obtenido mediante la anterior reacción, con 1-etil-2-aminometilpirrolidina. En la memoria no se hace ninguna referencia a los rendimientos ni a los parámetros físicos de la base o de su sal de ácido clorhídrico. Este método de preparación presenta una serie de inconveniente. Por una parte, han de usarse disolventes secos en cada operación; además, la primera reacción (preparación de carbonil-diimidazol) ha de efectuarse en una atmósfera de nitrógeno seco. Asimismo, esta operación implica también el uso de fosgeno extremadamente tóxico. Además, los disolventes han de ser separados mediante evaporación al vacío dos veces a lo largo del proceso, lo que da lugar a inevitables pérdidas y por lo tanto a un método antieconómico. El procedimiento es altamente sensible tanto a la humedad como al oxígeno y, por consiguiente, inadecuado, especialmente para la preparación de mayores cargas.

De acuerdo con la memoria de la patente belga n<sup>o</sup> 737.130, el compuesto de fórmula (I) se prepara produciendo primeramente amida tris-(1-etilpirrolidil-2-metil)-fosfórica a partir de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina y oxocloruro de fósforo en solución de piridina y reaccionando este producto de reacción con ácido 2-metoxi-5-sulfonamidobenzoico. Tras su evaporación, se forma la sal de ácido clorhídrico que, después de su purificación, da la forma básica del compuesto de fórmula (I). El rendimiento, en relación con la 1-etil-aminometilpirrolidina, asciende al 10,5%, mientras que en relación con el ácido usado como material inicial, se eleva al 34,5%. La principal desventaja del método es su bajo rendimiento, aparte del hecho de que requiere unos materiales (piridina y oxocloruro de fósforo conjuntamente) que, particularmente en el caso de unas grandes cargas, causan un desprendimiento de calor extremadamente intenso. Por consiguiente, el método no puede recomendarse para una producción a escala comercial y sus bajos rendimientos le hacen en cierto modo antieconómico.

En la memoria de la patente belga n<sup>o</sup> 737.794, el compuesto de fórmula (I) se obtiene del siguiente modo. Primeramente, el éster etílico del ácido 2-metoxi-5-sulfonamidobenzoico se convierte, con hidrato de hidrazina, en la hidrazida ácida (rendimiento: 36%), a partir de la cual se prepara la azida ácida con ácido clorhídrico y nitrito sódico. Luego se reacciona directamente la azida ácida con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina en solución de dioxano. Después del tratamiento con ácido clorhídrico, se obtiene la sal clorhídrica del compuesto de fórmula (I) que, al someterse a precipitación con amoníaco da la correspondiente base. El rendimiento en cuanto a producto final de fórmula (I), en relación con la 2-metoxi-5-sulfonamidobenzoico-

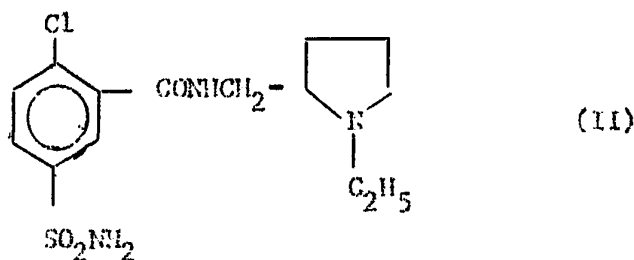
POOR  
QUALITY

hidrazida, es del 42,6%, en relación con la 1-etil-2-aminometilpirrolidina es del 21,3% y en relación con la sustancia original, éster etílico del ácido 2-metoxi-5-sulfonamidobenzoico, es del 36,6%. Uno de los principales inconvenientes de este método es el bajo rendimiento global. Además, el enlace del componente ácido terminado con el componente básico se realiza en cuatro etapas (éster, hidrazida, azida y producto final).

El objeto de esta invención es el de asegurar, tras la eliminación de los inconvenientes de los procedimientos conocidos, un método mediante el cual pueda prepararse el compuesto de fórmula (I) en forma sencilla y con buenos rendimientos a escalas comerciales.

La invención se base en los siguientes descubrimientos:

a) El átomo de cloro en el compuesto de fórmula (II)



puede cambiarse fácilmente y con buen rendimiento en el grupo metoxilo.

b) El compuesto de fórmula general (II) se obtiene simplemente y con buen rendimiento reaccionando ácido 2-clorobenzoico con ácido clorosulfónico, amidando el ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico obtenido y reaccionando el derivado reactivo del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico así obtenido, por ejemplo su cloruro o éster alquílico inferior ( $C_{1-4}$ ), con 1-etil-2-aminometilpirrolidina.

Este descubrimiento es sorprendente por más de una razón. Concretamente, los átomos halógenos enlazados al anillo

POOR  
QUALITY

bencénico es sabido que, por regla general, son sólo ligeramente reactivos, siempre que no contengan denominados grupos relajantes. Los grupos sulfonamidos y ácidos carboxílicos en posición orto o para respecto al átomo halógeno ejercen tal efecto relajante (los denominados sustitutivos negativos). Así, lógicamente cabría esperar a lo largo de la reacción del átomo de cloro del compuesto de fórmula (II) con el anión metóxido, particularmente bajo condiciones relativamente fuertes, una interacción entre dicho átomo de cloro y el grupo amino terciario, por ejemplo con el átomo de nitrógeno del grupo etil-pirrolidino en compuestos de fórmulas (I) y (II), que podría dar lugar en ambos casos a la formación de considerables cantidades de subproductos de tipo cuaternario, y por lo tanto al deterioro del rendimiento y pureza del deseado compuesto de fórmula (I) durante la conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I). Sin embargo, cambiando el átomo de cloro en el grupo metoxilo, puede obtenerse el compuesto de fórmula (I) con un buen rendimiento y un buen grado de pureza del compuesto de fórmula (II), probando que no se forma ningún producto cuaternario en ninguna medida apreciable; por consiguiente, el cambio del átomo de cloro en el grupo metoxilo es un proceso sorprendente selectivo, a pesar de las fuertes condiciones de reacción.

Sorprende también este descubrimiento porque lo lógico sería que los derivados reactivos del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico tuviesen la misma reactividad que el átomo de cloro en el compuesto de fórmula (II). Cabría pues esperar que durante la preparación del compuesto de fórmula (II), cuando se reacciona el derivado reactivo del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico con 1-etil-2-aminometilpirrolidina, reaccionase el átomo de cloro en posición 2, particularmente bajo condiciones de

reacción relativamente fuertes, con el átomo de nitrógeno del grupo etilpirrolidino, dando lugar de nuevo a la formación de subproductos de tipo cuaternario y por consiguiente al deterioro del rendimiento y pureza del deseado compuesto de fórmula (II). Sin embargo, es posible obtener el compuesto de fórmula (II) en estado puro y con buenos rendimientos a partir de los correspondientes derivados reactivos del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico y de 1-etil-2-aminometilpirrolidina, probando que no se forman cantidades apreciables de los productos de tipo cuaternario en el curso de esta reacción. Por consiguiente, la interacción de los derivados reactivos del ácido 2-clor-5-sulfonamidobenzoico y 1-etil-2-aminometilpirrolidina produce con sorprendente selectividad el compuesto de fórmula (II), incluso bajo condiciones de reacción relativamente fuertes.

Sobre la base de lo anteriormente indicado, la invención se relaciona con un método de preparación de 1-etil-2-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobencil)-aminometil-pirrolidina de fórmula (I) y de sus sales de adición ácida, en el que:

a) el derivado amido ácido de fórmula (II) se reacciona con un metóxido metálico, o

b) un derivado reactivo de ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico se reacciona con 1-etil-2-aminometilpirrolidina, el obtenido derivado ácido-amido de fórmula (II) se reacciona con un metóxido metálico y, si se desea, el compuesto obtenido de fórmula (I) se convierte en una sal por medio de ácidos.

El ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico es un compuesto conocido por la literatura (patente suiza nº 351.231); se prepara mediante la reacción de ácido 2-clorobenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico, preferiblemente calentando en ausencia de disolvente. Seguidamente se descompone con agua

el exceso de ácido clorosulfónico y se usa en la siguiente operación el precipitado, consistente en ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico crudo.

5 El ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico es un compuesto conocido por la literatura (J. Pharm. Pharmacol. 14 679 / 1962/). Puede prepararse reaccionando ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico con una solución concentrada de amoníaco. Como disolvente, puede usarse un alcohol alifático inferior, preferiblemente isopropanol. Al comienzo de la reacción, se selecciona  
10 una temperatura baja, aproximadamente de 0°C, para mantener la concentración del amoníaco, terminando la reacción a una temperatura superior, por ejemplo a temperatura ambiente.

15 Para convertir el ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico en el compuesto de fórmula (II), se convierte primeramente dicho ácido en uno de sus derivados más reactivos, preferiblemente en un éster, haluro ácido o anhídrido mezclado. Entre los ésteres, los formados con alcoholes alifáticos de 1 a 4 átomos de carbono resultaron ser los más favorables. Entre los haluros ácidos, puede usarse preferiblemente el cloruro ácido.

20 Aunque hay una referencia de la literatura relativa a los ésteres metílico y etílico del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico (J. Pharm. Pharmacol. 14 679 /1962/), no se indican ni el método de preparación ni los parámetros físicos y químicos. Los otros ésteres del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico  
25 no se conocen por la literatura. Estos ésteres pueden prepararse, por ejemplo, calentando el ácido con el alcohol adecuado en presencia de un catalizador de tipo ácido, por ejemplo ácido sulfúrico o clorhídrico. Es oportuno usar un exceso de alcohol como disolvente. Sin embargo, la reacción de esterificación  
30 puede llevarse a cabo separando el vapor de agua formado

durante la esterificación con el vapor del alcohol usado como disolvente.

5 El cloruro ácido puede prepararse convenientemente tratando el ácido con cloruro de tionilo o con un agente ahlo genador que contenga fósforo, por ejemplo tricloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo. Es preferible efectuar la reacción con cloruro de tionilo usando un ex

ceso del mismo como disolvente al punto de ebullición de la mezcla.

10 El éster 2-cloro-5-sulfonamidobenzóico puede reaccio narse con 1-etil-2-aminometil-pirrolidina calentando los dos componentes, preferiblemente en un disolvente polar, por ejem plo en una alkanodiol o alcohol C<sub>1-5</sub> y preferiblemente en etil

15 lenoglicol. Es también oportuno usar en esta reacción un aditi vo de naturaleza alcalina, por ejemplo el compuesto sódico del alcohol adecuado o de etilenoglicol, o una base orgánica, por ejemplo un imidazol.

La reacción entre cloruro de 2-cloro-5-sulfonamido

20 bonzóico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina se efectúa conve nientemente en un disolvente, que podría ser agua o algún disol vente o diluyente neutro, por ejemplo hidrocarburo clorado, tal como cloroformo. Podría añadirse una sustancia básica a la mez

25 cla de reacción para enlazar el ácido clorhídrico formado en la reacción. El exceso de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina o alguna otra amina terciaria, por ejemplo trietilamina o piridina, o al

gún agente enlazador de ácidos inorgánicos, por ejemplo sodio o carbonato sódico, puede usarse para este fin.

30 La conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I) se realiza mediante la reacción del primero con un metóxido metálico en un adecuado disolvente. Es

conveniente usar metanol como disolvente, y un metóxido alcali-  
no, preferiblemente metóxido sódico, como metóxido metálico. La  
reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura com-  
prendida entre el punto de ebullición del metanol y 160°C, pre-  
5 feriblemente entre 125 y 130°C. Si se desea realizar la reacción  
al punto de ebullición del metanol, es decir, bajo presión nor-  
mal, podría ser conveniente añadir a la mezcla de reacción un es-  
caso porcentaje de formamida dimetflica en relación con la canti-  
dad de metanol.

10 Las sales del compuesto de fórmula (I) con ácidos te-  
rapéuticamente aceptables se preparan convenientemente disolvien-  
do la base de fórmula (I) en un adecuado disolvente orgánico bajo  
calentamiento y añadiendo a esta solución el deseado ácido sola-  
mente o la solución concentrada del mismo en agua o en un disol-  
15 vente orgánico. Las sales de adición ácida son precipitadas a ele-  
vadas temperaturas o cristalizan al enfriarse la solución. La ba-  
se se disuelve convenientemente en un alcohol alifático, preferi-  
blemente en etanol o isopropanol, mientras que los ácidos pueden  
usarse en solución de isopropanol o etanol.

20 En comparación con los métodos descritos en la lite-  
ratura, las principales ventajas del procedimiento de acuerdo  
con la invención son las siguientes.

Partiendo del ácido 2-clorobenzoico, económico y co-  
mercialmente obtenible, el deseado producto de fórmula (I) se ob-  
25 tiene en sólo cinco etapas, con un rendimiento global del 42,9%,  
calculado a partir del ácido 2-clorobenzoico inicial (Los rendi-  
mientos de las sucesivas etapas son del 95, 79, 88, 91 y 71,5%).

De acuerdo con el método reivindicado, la síntesis  
del compuesto de fórmula (I) empieza con la reacción de ácido  
30 2-clorobenzoico con ácido clorosulfónico. Los métodos conocidos

por la literatura para la preparación del compuesto de fórmula (I) empiezan, como queda dicho, a partir del ácido 2-metoxi-5-sulfonamidobenzoico y, respectivamente, del éster del mismo. De acuerdo con la literatura correspondiente, este ácido puede prepararse partiendo del ácido salicílico (J. Chem. Soc., Londres, 1936 /1923/) o de 2-nitrofenol (patente británica nº 1.204.406), presentando ambos métodos la característica común de reaccionar una sustancia que contiene un grupo metoxilo con ácido clorosulfónico o con ácido sulfúrico concentrado (óleo) para producir un grupo sulfonamido en posición 5: en el primer caso, ha de interaccionar el ácido 2-metoxibenzoico con óleo, y en el segundo caso 2-nitroanisol con ácido clorosulfónico. Sin embargo, los derivados metil-éteres de los fenoles, como es sabido, experimentan una descomposición cuando reaccionan con ácido sulfúrico o clorosulfónico (J. Chem. Soc., Londres, 4963 /1961/; Berichte 93, 2070 /1965/; J. Org. Chem. 32 1269 /1967/).

Una particular ventaja del procedimiento según la invención es la de que la reacción del ácido 2-clorobenzoico usado como sustancia inicial con ácido clorosulfónico avanza sin la formación de subproductos o sin descomposición, y el producto final se obtiene con un rendimiento excelente. El grupo metoxilo en posición 2 se incorpora solamente en la última etapa del proceso, cambiando el átomo de cloro en posición 2. Otra ventaja del procedimiento es la de que la última etapa, concretamente la conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I) progresa fácilmente y produce un buen rendimiento. Por consiguiente, el método es adecuado para la preparación de grandes cargas, es decir, para su utilización a escala comercial. La reacción es uniforme y selectiva.

El procedimiento de acuerdo con la invención se ilus-

tra adicionalmente con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Etapa "A": Acido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico.

5 Se añaden 93,6 g (0,06 mol) de ácido 2-clorobenzoico, en 90 minutos bajo agitación constante y enfriamiento con agua helada, a 360 ml de ácido clorosulfónico a una temperatura de 5 a 8°C. Seguidamente se agita la mezcla de reacción, primero en un baño de agua helada durante 1 hora, luego a temperatura ambiente  
10 durante otra hora y finalmente a 96°C durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre 1200 g de hielo. Al cabo de una hora, se succiona el precipitado blanco, se lava con agua y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 145 g (95%) de ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico;  
15 p.f., 142°-147°C.

Etapa "B": Acido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico.

Se saturan 750 ml de isopropanol a 0-5°C con gas amoníaco seco. Luego se añaden a la misma temperatura, bajo agitación constante y durante 1 hora, 75,3 g (0,295 mol) del ácido  
20 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico preparado en la etapa "A", seguido de la lenta y continua adición de gas amoníaco y de agitación bajo enfriamiento con agua helada durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 20 horas. Se succiona el precipitado y se evapora el licor madre hasta su secado en vacío, en un  
25 baño de agua a 45°C. Se añade el residuo al precipitado succionado, se disuelve en 700 ml de agua, se purifica sobre carbón vegetal, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla que contiene al precipitado se deja en reposo a 4°C hasta el día siguiente y luego se separa el precipitado  
30 do mediante succión, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 55

POOR  
QUALITY

g (79%) de ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico; p.f., 220-222°C. La sustancia puede recristalizarse a partir de agua sin cambio en su punto de fusión.

5                   Etapa "C": Ester metílico del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico.

                  A la mezcla de 48 g (0,22 mol) del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico preparado en la etapa "B" y de 480 ml de metanol, se añaden gota a gota 22 ml de ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura no superior a 40°C. Seguidamente se hierve la mezcla bajo reflujo durante 8 horas, se purifica con carbón vegetal mientras está caliente, se filtra y se concentra en vacío el filtrado. Luego se añade gota a gota una solución de sosa al 10%, hasta que el pH alcanza un valor de 7. La mezcla que contiene al precipitado se mantiene a 4°C durante unas horas, se succiona, se lava con agua y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 48,2 g (94,5%) de éster etílico del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico. La recristalización a partir de 48 ml de metanol produce 44,6 g (38%) del éster puro; p.f., 127-128°C.

10

15

20                   Etapa "D": 1-etil-2-N-(2'-cloro-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (II).

                  A una mezcla de 43,7 g (0,175 mol) del éster metílico del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico preparado en la etapa "C" y de 145 ml de etilenoglicol anhidro, se añaden 11,6 g (0,17 mol) de imidazol, se agita durante 30 minutos y se enfría luego a 10°C. Después de la adición gota a gota de 28,3 g (0,225 mol) de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, se agita la mezcla a 95°C durante 8 horas y luego se mantiene a 4°C durante 2 días. Se succiona el precipitado, se lava con metanol acuoso al 50% y luego con agua y se seca en vacío en presencia de pentóxido de

25

30

fósforo. Rendimiento: 55,1 g (91%) de 1-etil-2-N-(2'-cloro-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (II); p.f., 130°C. Después de su recristalización a partir de metanol, no se produce ningún cambio en su punto de fusión.

5                    Etapa "E": 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I).

Método 1.

Se disuelven 2,4 g (0,105 átomos) de sodio en 60 ml de metanol y se añaden a la solución 10,38 g (0,03 mol) de la  
10 1-etil-2-N-(2'-cloro-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (II) preparada en la etapa "D" y 6,3 ml de formamida dimé-  
tílica anhidra. Se hierve la mezcla bajo reflujo durante 42 ho-  
ras y luego se evapora hasta su secado en vacío a una temperatu-  
ra de 40°C. El residuo de la destilación se mezcla con 150 ml  
15 de etanol absoluto, se acidifica con ácido clorhídrico al 20% en  
metanol hasta que el pH alcanza un valor de 5, se mezcla con 30  
ml de acetona y se mantiene a 4°C durante 5 a 6 horas. El preci-  
pitado que se forma es succionado, lavado con acetona y secado.  
El polvo cristalino obtenido se disuelve en 160 ml de agua ca-  
20 liente, se añaden gota a gota 12 ml de solución acuosa concentra-  
da de hidróxido amónico y se mantiene la mezcla durante toda la  
noche a 4°C. El precipitado es succionado, lavado con agua y se-  
cado en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento:  
25 7,4 g (71,5%) de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-  
aminometil-pirrolidina (I); p.f., 176°C. Después de su recrista-  
lización a partir de etanol, no se produce ningún cambio en su  
punto de fusión.

Método 2.

Se disuelven 1,38 g (0,06 átomos) de sodio en 50 ml  
30 de metanol y se añaden a la mezcla 3,46 g (0,01 mol) de la

POOR  
QUALITY

1-etil--2-N-(2'-cloro-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (II) preparada en la etapa "D" cuya mezcla se calienta entonces en un tubo de bomba sobre un baño de aceite a 140°C durante 12 horas. Después de su enfriamiento y purificación con carbón vegetal, se evapora la solución hasta su secado en vacío a 40°C, se recoge el residuo en 50 ml de etanol absoluto, se acidifica hasta un pH de 5 con una solución de ácido clorhídrico al 20% en etanol y se mantiene, después de la adición de 50 ml de acetona, a 4°C durante 5 a 6 horas. Se succiona el precipitado, se lava con acetona y se seca. El polvo cristalino obtenido se disuelve en 50 ml de agua caliente, se añaden gota a gota 4 ml de una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y se mantiene la mezcla durante toda la noche a 4°C. Se succiona la mezcla, se lava el precipitado con agua y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 2,36 g (69%) de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I); p.f., 178°C.

#### Ejemplo 2

Etapa "A": Cloruro de 2-cloro-5-sulfonamidobenzoil.  
La mezcla de 23,68 g (0,1 mol) de ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzóico con 140 ml de cloruro de tionilo se hierve bajo reflujo durante 1,5 horas. La solución clara obtenida se mantiene durante toda la noche a 4°C, se succiona, se lava el precipitado con benceno y se seca en vacío a temperatura ambiente, en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 22,45 g (83,5%) de cloruro de 2-cloro-5-sulfonamidobenzoil; p.f., 141-143°C.

Puede obtenerse otro 3% a 6% de cloruro ácido mediante la cuidadosa evaporación del licor madre.

Etapa "B": 1-etil-2-N-(2'-cloro-5'-sulfonamidoben-

zoil)-aminometil-pirrolidina (II).

Método 1.

A la mezcla de 5,59 g (0,044 mol) de 1-etil-2-amino-  
nometil-pirrolidina y 30 ml de agua, se añaden 5,03 g (0,02 mol)  
5 del cloruro de 2-cloro-5-sulfonamidobenzoflo preparado en la eta-  
pa "A", bajo constante agitación y enfriamiento con agua helada  
a 4-7°C. Luego se agita la mezcla a la misma temperatura durante  
otras 2 horas, se succiona, se lava el precipitado con agua y se  
seca a 40°C. Rendimiento: 6,08 g (87,9%) de 1-etil-2-N-(2'-clo-  
10 ro-5'-sulfonamidobenzoflo)-aminometil-pirrolidina (II); p.f.:  
178-130°C. Después de su recristalización a partir de metanol,  
el punto de fusión de la sustancia es de 180°C.

Método 2.

A la mezcla de 1,54 g (0,012 mol) de 1-etil-2-amino-  
15 metil-pirrolidina, 1,2 g (0,012 mol) de trietilamina y 50 ml de  
agua, se añaden 2,54 g (0,01 mol) de cloruro de 2-cloro-5-sulfo-  
namidobenzoflo bajo agitación constante y enfriamiento con agua  
helada a una temperatura de 4 a 7°C. Ulteriormente el procedi-  
miento es igual al de la etapa "A" del Método 1 del Ejemplo 2.  
20 Rendimiento: 2,90 g (85,6%) de 1-etil-2-N-(2'-cloro-5'-sulfo-  
namidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (II); p.f., 178°C.

Etapa "C": 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidoben-  
zoil)-aminometil-pirrolidina (I) (sulpiride).

Igual que la etapa "E" del Ejemplo 1.

25

Ejemplo 3

Hidrocioruro de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonami-  
dobenzoil)-amino-metil-pirrolidina (I).

A la solución caliente de 43,95 g (0,13 mol) de  
1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirroli-  
30 dina (I) en 770 ml de etanol absoluto, se añaden gota a gota

POOR  
QUALITY

103 ml (0,29 mol) de etanol absoluto que contiene un 10,28% de gas cloruro de hidrógeno. La mezcla que contiene el precipitado se hierve con agitación durante 10 minutos y luego se deja en reposo durante toda la noche a 4°C. La sal cristalina del ácido clorhídrico se separa mediante succión, se lava con acetona y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 44,8 g (92,6%) de la sal hidrocioruro; p.f., 233-237°C.

Después de su recristalización a partir de isopropanol acuoso que contiene ácido clorhídrico, el punto de fusión de la sustancia es de 238 a 239°C.

#### Ejemplo 4

Sulfato hidrógeno de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I).

A la solución caliente de 3,41 g (0,01 mol) de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I) y 100 ml de etanol absoluto, se añaden gota a gota 0,6 ml (0,012 mol) de ácido sulfúrico concentrado. Se deja en reposo durante toda la noche, a 4°C, la mezcla que contiene el precipitado; se separa luego éste mediante succión, se lava con etanol absoluto y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 4,35 g (99%) de sal de ácido sulfúrico; p.f. después de su recristalización a partir de etanol: 193°C.

#### Ejemplo 5

Maleato hidrógeno de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I).

Se añaden 1,3 g (0,11 mol) de ácido maleico a la solución caliente de 3,41 g (0,01 mol) de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I) en 150 ml de isopropanol, dejándose en reposo luego la mezcla durante toda la noche a 4°C. Luego se separa el precipitado mediante succión, se

lava con isopropanol y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 3,34 g (73%) de sal de ácido maleico; p.f. después de su recristalización a partir de isopropanol, 132°C.

5

Ejemplo 6

Hidrofluoruro de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I).

10

Se añade 0,5 ml (0,029 mol) de fluoruro de hidrógeno en forma de una solución acuosa al 50% a la solución de 1,13 g (0,0033 mol) de 1-etil-2-N-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina (I) en 35 ml de isopropanol. Se deja en reposo la mezcla durante toda la noche a 4°C y luego se separa el precipitado por succión, se lava con isopropanol y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo. Rendimiento: 1,05 g (83%) de sal de fluoruro de hidrógeno; p.f. después de su recristalización a partir de etanol, 129-130°C.

15

Los términos en que se ha redactado esta memoria deben tomarse en sentido amplio, no limitativo.

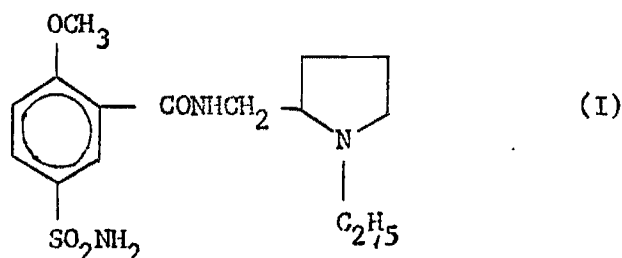
NOTA DE REIVINDICACIONES

20

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de ALKALOIDA VEGYESZETI GYÁR, con domicilio en Tiszavasvári (HUNGRÍA), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento de preparación de 1-etil-2-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina y sus sales de adición ácidas de fórmula I

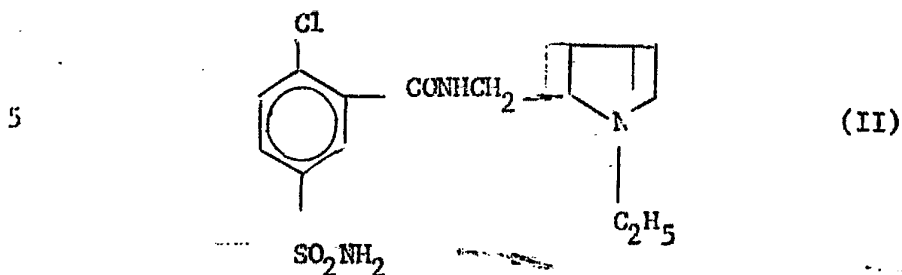
25



30

caracterizado porque:

a) se reacciona un derivado ácido-amido de fórmula II



con un metóxido metálico, 'o

10 b) se reacciona un derivado reactivo de ácido 2-cloro-5-sulfonamido-benzoico con 1-etil-2aminometil-pirrolidina y el derivado ácido-amido de fórmula II obtenido se reacciona con un metóxido metálico y, si se desea, el compuesto de fórmula I obtenido se convierte en una sal mediante la adición de un ácido.

15 2a.- Procedimiento de preparación de 1-etil-2-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina y sus sales de adición ácidas, según la reivindicación 1a (b), caracterizado en que se usa un éster formado con un ácido alifático, un halogenuro ácido o anhídrido ácido como el derivado reactivo del ácido 2-cloro-5-sulfonamidobenzoico.

20 3a.- Procedimiento de preparación de 1-etil-2-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina y sus sales de adición ácidas, según la reivindicación 2a, caracterizado en que la reacción se efectúa en un disolvente neutro y, si se desea, en presencia de un aditivo alcalino.

25 4a.- Procedimiento de preparación de 1-etil-2-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina y sus sales de adición ácidas, según las reivindicaciones 1a ó 1b, caracterizado en que se usa un metóxido metálico alcalino, preferiblemente metóxido sódico, como metóxido metálico.

30

5a.- Procedimiento de preparación de 1-etil-2-(2'-metoxi-5'-sulfonamidobenzoil)-aminometil-pirrolidina y sus sales de adición ácidas, según la reivindicación 4ª, caracterizado en que la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 60° y 160°C, preferiblemente entre 125° y 130°C y, si se desca, en presencia de formamida dimetflica.

6a.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-ETIL-2-(2'-METOXI-5'-SULFONAMIDO BENZOIL)-AMINOMETIL-PIRROLIDINA Y SUS SALMS DE ADICION ACIDAS".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de diecinueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 27 de Marzo de 1976

P.A. de ALKALOIDA-VEGYESZETI GYAR

Victor Gil Vega

