

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 21	NUMERO 474.228	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 16-10-1978	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO 77/31397	52 FECHA 17-10-1977	53 PAIS Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D/A61K	55 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
56 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO INDUSTRIAL PARA OBTENER N-(N'-ETILPIRROLIDIN-2-METIL)- α , α -DIFENIL- α -HIDROXIACETAMIDA"		
71 SOLICITANTE (ES) PIERRE FABRE S.A. (JPD/RH(107))		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 125, rue de la Faisanderie, París 16ème, Francia		
72 INVENTOR (ES) Henri COUSSE, Pierre HASCOET y Gilbert MOUZIN		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-70.045)		

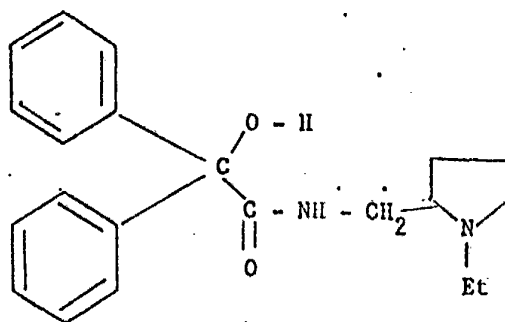
jga

La presente invención, realizada en el Centro de investigación Pierre FABRE, se refiere a un nuevo procedimiento industrial para obtener N-(N'-etilpirrolidin-2-metil)- α , α -difeníl- α -hidroxiacetamida.

5

Permite obtener el derivado de fórmula:

10



15

así como sus sales terapéuticamente aceptables.

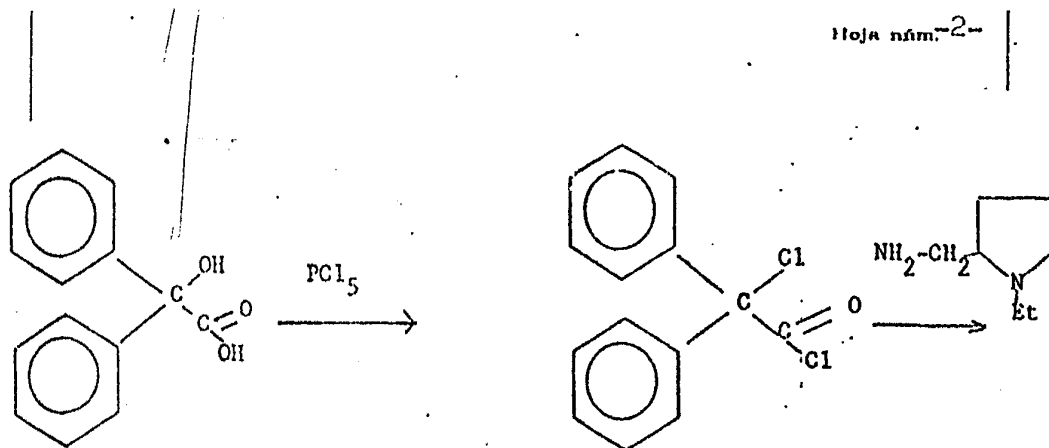
20

Este compuesto químico y su aplicación en terapéutica, sobre todo en el tratamiento de arritmias de diversos orígenes, han sido objeto de la patente nº 75.23877. Se puede obtener este compuesto químico por acción de PCl_5 sobre el ácido bencílico, y luego condensación del cloruro intermedio con N-etil-2-aminometilpirrolidina, e hidrólisis del cloro terciario, según el esquema de reacción siguiente:

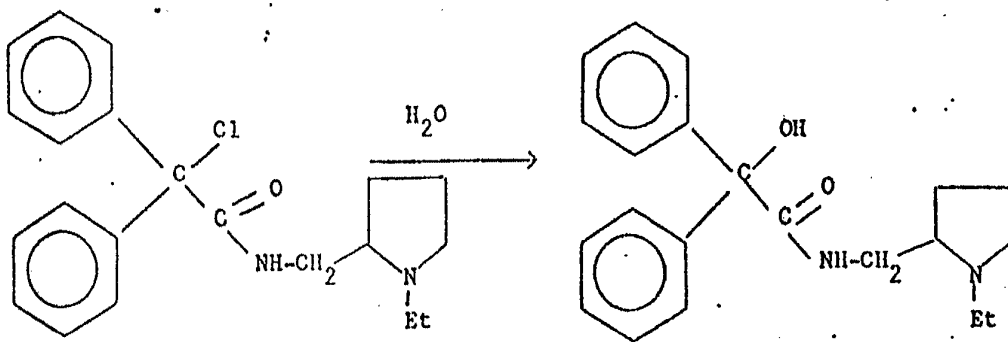
25

30

5



10



15

Sin embargo, este procedimiento presenta ciertos inconvenientes:

- la preparación del cloruro por PCl_5 , efectuándose esta fase de síntesis en medio heterogéneo,
- la destrucción del POCl_3 formado cuando se forma el cloruro,
- en el curso de la condensación del cloruro de ácido con la N-etil-2-aminometilpirrolidina, el ácido clorhídrico que se desprende se fija en esta amina, formando un clorhidrato que precipita.

25

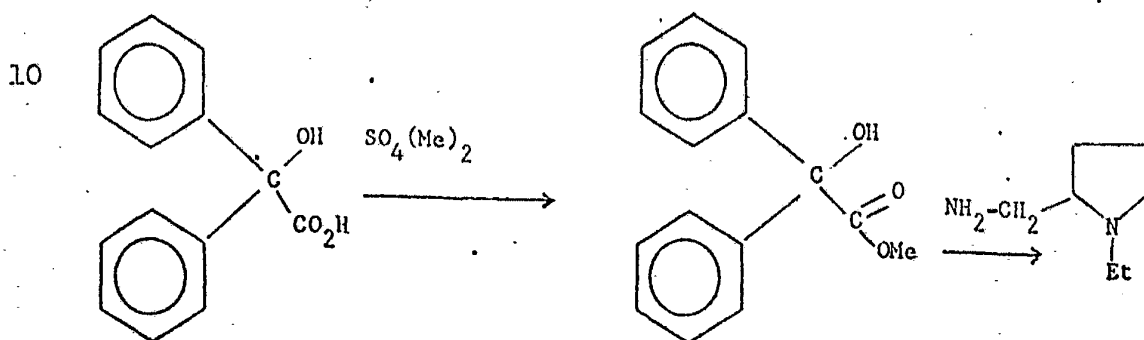
La amina que ha formado sal así se condensa más difícilmente, y el rendimiento de la reacción es más pequeño.

30

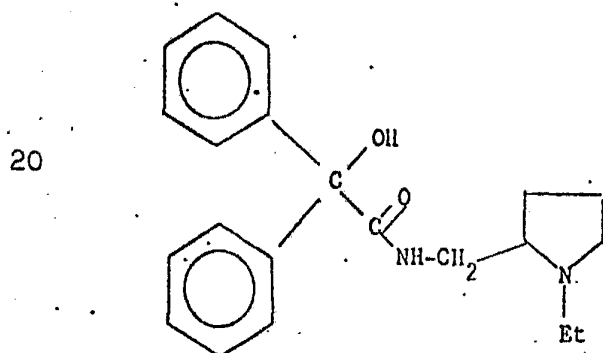
El objeto de la presente invención es un proce-

dimiento nuevo para obtener N-(N'-etilpirrolidin-2-metil)-
- α , α -difenil- α -hidroxiacetamida, susceptible de pa-
liar los inconvenientes antes indicados.

Según la invención se esterifica el ácido ben-
cílico con sulfato de metilo, y el éster obtenido se some-
te a aminólisis con N-etil-2-aminometilpirrolidina, según
el esquema de reacción siguiente:



15



25

Con el fin de ilustrar este procedimiento, a
continuación se describe la preparación de N-(N'-etilpi-
rrolidin-2-metil)- α, α -difenil- α -hidroxiacetamida.

30

I - Preparación del bencilato de metilo

28108

Disolver en un litro de acetona 436 g (2 moles) de ácido bencílico, y añadir luego 188,2 g (2,24 moles) de bicarbonato sódico y 213,4 cm³ (2,14 moles) de sulfato de dimetilo.

5 Calentar progresivamente la mezcla de reacción bajo fuerte agitación, y mantener 2 horas a 60°C.

Dejar volver a temperatura ambiente. Filtrar, concentrar la fase orgánica y verter el concentrado en 5 litros de agua.

10 El éster metílico precipita. Filtrar y secar; tras recristalización en acetona se recupera el bencilato de metilo con rendimiento del 85%.

15 II - Preparación de la N-(N'-etilpirrolidin-2-metil)- α , α -difenil- α -hidroxiacetamida

Calentar durante 3 horas a 120°C una mezcla de 240 g (1 mol) de bencilato de metilo y 144 g (1,12 moles) de N-etil-2-aminometilpirrolidina.

20 Dejar volver a temperatura ambiente, y añadir luego 60 cm³ de acetona, y verter esta solución en 4 litros de agua; la N-(N'-etilpirrolidin-2-metil)- α , α -difenil- α -hidroxiacetamida precipita.

25 Tras filtración y recristalización en acetona se recupera el 65% de producto. A partir de esta base libre es fácil preparar las sales derivadas con los ácidos aceptables en terapéuticos, y más particularmente el clorhidrato.

30 La N-(N'-etilpirrolidin-2-metil)- α , α -difenil- α -hidroxiacetamida se presenta en forma de polvo blanco cristalino.

El punto de fusión instantáneo, medido en banco Köfler, es de 124 a 125°C.

El análisis elemental está conforme con las normas tradicionalmente exigidas. La cromatografía en placa de capa delgada:

5

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: butanol-ácido acético-agua 6/2/2
- revelado: UV y yodo

muestra una sola mancha, Rf: 0,48

10

El compuesto obtenido por este procedimiento posee las propiedades descritas en la patente antes citada, y se puede utilizar en terapéutica cardiovascular.

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:

5 1ª.- Procedimiento industrial para obtener N-(N'-etilpirrolidin-2-metil)- α , α -difenil- α -hidroxiacetamida, por aminolisis de bencilato de metilo.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la aminolisis se efectúa con N-etil-2-aminometilpirrolidina.

15 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la aminolisis se efectúa sin disolvente.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la N-etil-2-aminometilpirrolidina se puede utilizar en exceso de 10 a 20%.

20 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque la aminolisis se efectúa entre 100 y 140°C.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque la aminolisis se efectúa de preferencia a 120°C.

25 7ª.- Procedimiento industrial para obtener N-(N'-etilpirrolidin-2-metil)- α , α -difenil- α -hidroxiacetamida.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 03. NOV. 1970

P.A.

Alberto de Elzobury
Por Poder

28108/GM.