

415474



415474 P.- 54.576  
78

F.C. 10-6-75

Int. Cl.:	CO7C // A61K
-----------	--------------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

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

sociedad anónima francesa

establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg, 75-París  
70, Francia.

por: " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N(DIETILAMINOETIL)  
-2-METOXI-4-AMINO-5-CLORO-BENZAMIDA "  
(Clase Internacional CO7c)

28.7.73

415474

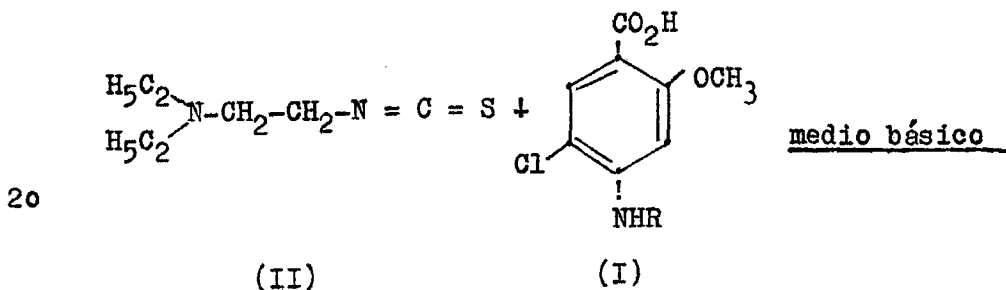


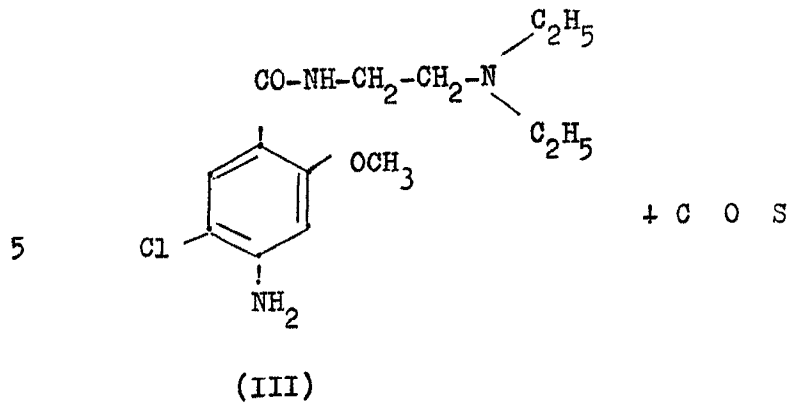
La presente invención se refiere a un nuevo método para preparar Metoclopramida, la N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida (III), sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y sales de amonio cuaternarias obtenidas haciendo reaccionar esta benzamida (III) con un agente de alcoholación alifático o aromático.

La invención consiste en la reacción del ácido 2-metoxi-4-amino ó 4-acetamido-5-cloro-benzoico (I) con isotiocianato de dietilaminoetilo (II).

Esta benzamida posee interesantes propiedades farmacológicas, descritas por la solicitante en la patente francesa nº 1525 M, presentada el 25 de julio de 1.961.

El procedimiento según la invención se resume por el esquema (A) siguiente:



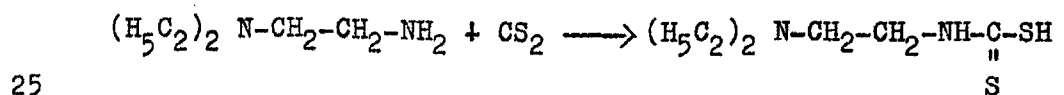


R es un hidrógeno o un grupo acilo.

10 Los ácidos 2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzoico y 2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzoico que sirven como materias primas han sido descritos por la solicitante, respectivamente en la patente británica nº 1.136.333, con-  
cedida el 23 de julio de 1.969, y en la patente de EE.UU.  
15 3.342.826, concedida el 19 de septiembre de 1.967.

El isotiocianato de N,N-dietilaminoetilo, que es la otra materia prima, se obtiene por acción de sulfuro de carbono sobre N,N-dietiletilendiamina, reaccionando con una sal de plomo el ácido dietilaminoetil-ditiocarbá-  
20 mico formado, para dar el isotiocianato esperado: esquema (B)

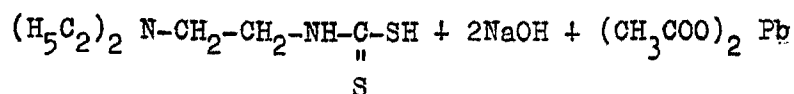
ETAPA 1



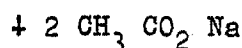
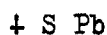
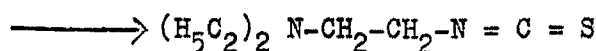
415474



ETAPA 2



5



10

El ejemplo siguiente ilustra la presente invención, sin limitarla.

N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida

ETAPA 1 : ácido dietilaminoetilditiocarbámico

15

En un matraz de fondo redondo de un litro, se añaden, a temperatura ambiente 83,5 g de sulfuro de carbono a una solución formada por 116 g de N,N-dietiletilendiamina en 350 ml de agua.

20

Después de una hora de agitación, el precipitado formado es filtrado, lavado y secado en estufa a 50° C. Se obtienen 157 g del ácido dietilaminoetilditiocarbámico (p. f. = 192-194° C).

ETAPA 2 : isotiocianato de dietilaminoetilo

25

En un matraz de fondo redondo de cuatro litros se introducen 234 g de ácido dietilaminoetilditiocarbámico

415474



y una solución de 87 g de sosa en un litro de agua.

Se añade una solución de 353 g de acetato de plomo en un litro de agua.

5 Se calienta a ebullición, y tras enfriamiento se filtra el sulfuro de plomo formado.

El filtrado es sometido a extracción con 600 ml de éter.

10 La solución orgánica es secada, filtrada, y evaporada hasta sequedad. Se obtienen 120 g de isotiocianato de dietilaminoetilo.

ETAPA 3 : N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-  
-benzamida

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se calienta a reflujo durante ocho horas una mezcla de 4,87 g de ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzoico, 3,16 g de isotiocianato de dietilaminoetilo y 50 ml de dioxano. Tras la reacción se evapora el disolvente bajo vacío, y se añaden 70 ml de sosa al 5 %. La mezcla es calentada a reflujo una hora.

20 El precipitado formado es filtrado, lavado, y secado en estufa a 50° C.

Se obtienen 3,8 g de N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida (p. f. = 143° C).

25 Después de recristalización en etanol se obtienen 2,6 g del compuesto esperado (p. f. = 145 - 146° C).

415474



Pureza por dosificación con ácido perclórico: 99,6 %

Cl, % calculado 11,85            N, % calculado 14,03

Encontrado 11,79                Encontrado 13,97

5        La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Francia el 2 de Junio de 1.972 con el número  
72/20042, se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

10

15        Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
te de Invención en España, por VEINTE años, son los que  
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

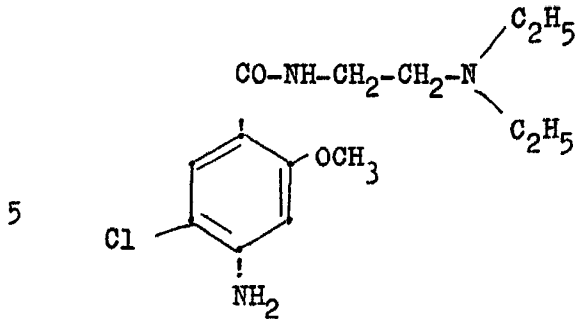
1ª.- Procedimiento de preparación de N(dietil-  
aminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida que respon-  
de a la fórmula:

28.7.73

- 6 -



415474



10 sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y sus sales de amonio cuaternario, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido 2-metoxi-4-amino (o 4-acetamido) 5-cloro benzoico con isotiocianato de dietilaminoetilo.

15 2ª.- Procedimiento de preparación de N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida.

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 cara.

Madrid, -6 A30 1973

P. A.

Fernando de Harbury  
For For

28.7.73  
MTR/.