

415952

~~415952~~



P.- 54.266 15.11.75

Int. Cl.: CO7C, A61K
83

F. G. 17-6-75

415952

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, 75340
París Cedex 07, Francia

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

Prioridad reivindicada: Francia 20 de Junio de 1.972
Nº 72/22288

415952



P.- 54.266

83

5 El presente invento se refiere a un nuevo proce-
dimiento de preparación de N(dietilaminoetil)2-metoxi-
-4-amino-5-clorobenzamida (IV), de sus sales de adi-
ción con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamen-
te aceptables, de sales de amonio cuaternarias obteni-
10 das haciendo reaccionar esta benzamida (IV) con un --
agente alcoholante.

La benzamida (IV) del presente invento se obtie-
ne tratando un éster del ácido 2-metoxi-4-acetamino-
-5-clorobenzoico (I) con la etanolamina de manera que
15 se obtenga la N(etano-2-ol)-2-metoxi-4-acetamino-5-
-clorobenzamida (II). Este compuesto tratado con clo-
ruro de tionilo da la N(2-cloro-etil)-2-metoxi-4-amino-
-5-clorobenzamida (III) que se hace reaccionar con la
dietilamina para conducir a la N(dietilaminoetil)-2-
20 -metoxi-4-amino-5-clorobenzamida deseada (IV).

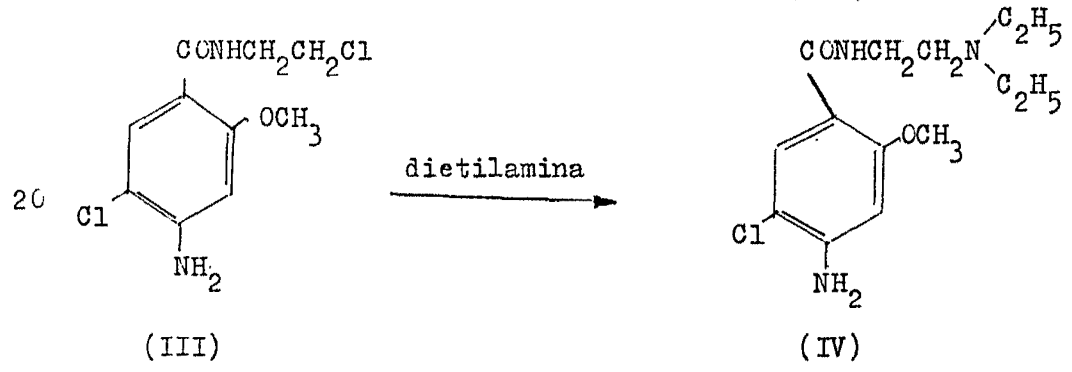
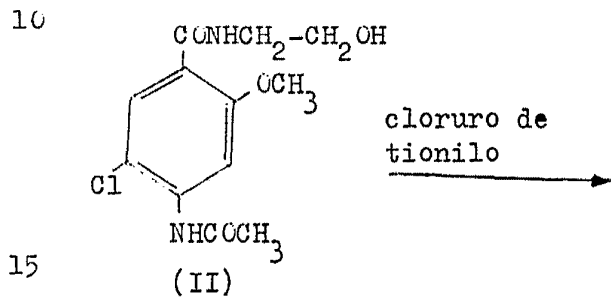
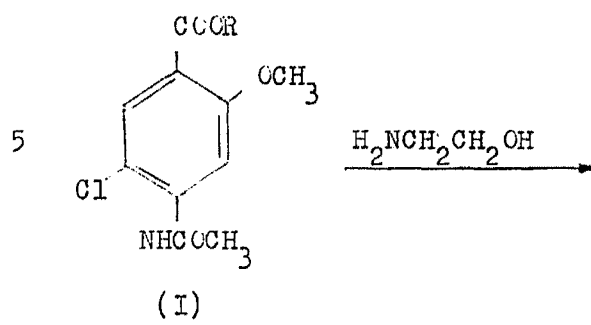
Esta benzamida posee interesantes propiedades far-
macológicas como antiemético y modificador del compor-
tamiento digestivo.

El esquema de la reacción es el siguiente:

25

415952

175



25

415952



El ejemplo siguiente ilustra, sin limitarlo, el presente invento:

N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida

ETAPA I : N(etano-2-ol)-2-metoxi-4-acetamino-5-cloro-
5 benzamida

En un matraz de fondo redondo, de 2 litros provisto de un agitador, un refrigerante, un termómetro y un aparato de destilación, se introducen 200 g (0,78 moles) de 2-metoxi-4-acetamino-5-clorobenzoato de metilo, 57 g (0,93 moles) de etanolamina, 460 ml
10 de xileno y 20 g de isopropilato de aluminio.

Se calienta tres horas a reflujo, se enfría, se decanta la fase superior, se recoge el aceite en 500 ml de dioxano, se filtra lo insoluble y se evapora -
15 el disolvente.

El residuo se disuelve en parte en acetonitrilo. Se deja reposar una noche en el refrigerador, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 89 g de N(etano-2-ol)-2-metoxi-4-
20 -acetamino-5-clorobenzamida (p. de f: 170°C).

ETAPA II : N(2-cloroetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloroben-
zamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de agitador, termómetro y un refrigerante, se introducen 3 g (0,01 moles) de N(etano-2-ol)-2-metoxi-4-aceta
25

415952



mino-5-clorobenzamida y 15 ml de cloruro de tionilo y se agita durante 7 horas a temperatura ambiente.

5 Se evapora el cloruro de tionilo bajo vacío, se lava el residuo con agua, se filtra, se lava con sosa, se filtra de nuevo, se lava con agua y después se seca en un desecador bajo vacío en presencia de potasa.

Se obtienen 2,80 g de N(2-cloroetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (p. de f. : 140°C).

10 ETAPA III : N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de un refrigerante y un agitador, se introducen 2,5 g (0,0095 moles) de N(2-cloroetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida y 35 ml de dietilamina y se lleva la mezcla tres días a reflujo.

Se enfría, se filtra y se evapora el filtrado. El residuo se recoge en 18 ml de ácido clorhídrico N, se filtra, se lava con agua y la solución se alcaliniza con 20 ml de sosa al 40%.

20 Se añaden 20 ml de agua y se lleva a reflujo una hora y media.

Se enfría, se filtra y se recristaliza en benceno.

Se obtiene 0,7 g de N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (p. de f. : 143°C).

25

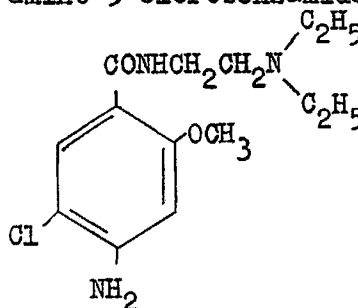
415952



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:

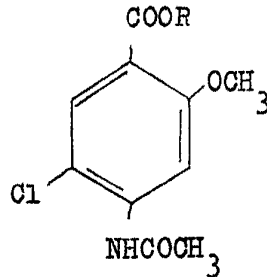
1a.- Procedimiento de preparación de N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida que responde a la fórmula:



de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, de sus sales de amonio cuaternarias, caracterizado porque se hace reaccionar un éster del ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoico de fórmula:

2

415952



5 en la cual R es un grupo alcoholo inferior de uno a tres átomos de carbono, con la etanolamina y porque la N(etano-2-cl)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida obtenida se trata con cloruro de tionilo para dar la N(2-cloroetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida que se hace reaccionar con la dietilamina para dar la N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el éster utilizado es el 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoato de metilo.

3ª.- Procedimiento de preparación de N(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida.

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

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

Madrid, 15 JUN 1973

P.A.

Alberto de Lizasoain
por poder

MPB/MP