



11 01

436.542

PATENTE DE INVENCION

Ref. Le A 14 998-Sp.

COAD//AOLK

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE
ACIDO CARBOXILICO.

=====

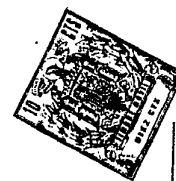
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana,
residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal
Alemana.

=====

La presente invención se refiere a nuevas amidas
de ácido carboxílico, a procedimientos para su obtención,
así como a su empleo como medicamentos, especialmente como
sustancias antimicrobiales, especialmente como agentes an-
tituberculosos.

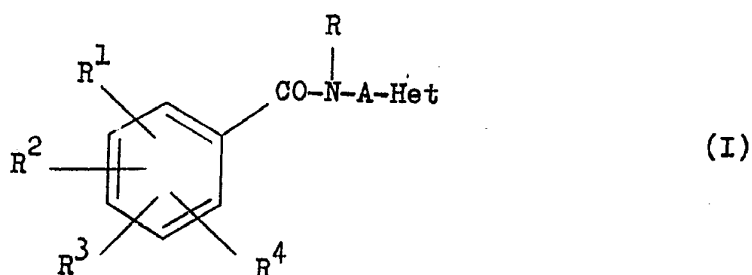


Ya se conocen algunos medicamentos eficaces contra la tuberculosis. En la quimioterapia de la tuberculosis no se ha logrado desarrollar hasta ahora sin embargo, un esquema terapéutico seguro. Mas bien es imprescindible realizar siempre una terapia múltiple, es decir, combinar tres sustancias activas antituberculosas, de mecanismos de eficacia diferentes, según las condiciones del paciente, en cada caso a un esquema de terapia combinada. Los 14 tipos de compuestos activos antituberculosos químicamente disponibles se pueden dividir en 9 grupos a base de la resistencia paralela que existe parcialmente entre ellos, con los cuales se puede componer un esquema de triple combinación, en los casos que presentan problemas especiales, hasta un esquema de quintuple combinación, para los pacientes individuales. Teniendo en cuenta el hecho de que los agentes antituberculosos, usuales en el mercado, presentan una proporción de efectos secundarios de hasta un 30 %, es comprensible que la realización de una terapia antituberculosa exacta resulte extremadamente problemática, también teniendo en consideración la compatibilidad de los medicamentos. Está por lo tanto dada la necesidad hacia nuevos medios contra la tuberculosis que bien presenten un nuevo mecanismo de eficacia contra las microbacterias ó que presenten una mejor compatibilidad (véase también E. Freerksen en R. Haussen: Blasige Lungerkrankheiten; poststenotisches Bronchoxyndrom; Alveoläre Proteinose; Toberkulostatika zweiter Ordnung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, 141 - 152). Mediante la puesta a disposición de las sustancias según la presente invención, de alta eficacia y buena compatibilidad, que también son activos contra las así llamadas microbacterias atípicas, difíciles de combatir, se logra,



por lo tanto, un considerable enriquecimiento de la farmacia.

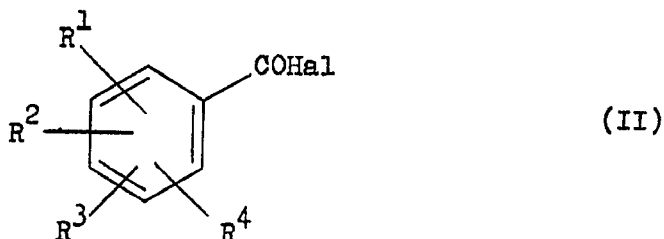
Se ha descubierto que las nuevas amidas de ácido carboxílico de fórmula:



5 donde R significa hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo ó heterociclo-alquilo; R¹ significa un grupo OH, en caso dado alquilado ó acilado; R² significa hidrógeno, alquilo, aralquilo, nitro, trifluormetilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo, carboxi, alcoxicarbonilo ó carbonamido y R³ y R⁴ pueden ser
10 iguales ó diferentes, y tienen el mismo significado como R¹ ó R²; A significa alquileo de cadena recta, en caso dado sus tituído por alquilo, aralquilo, arilo ó pirídilo, y Het significa un resto heterocíclico, en caso dado sustituído por
15 halógeno, alquilo, alcoxi ó arilo, y sus sales, presentan fuertes propiedades antimicrobiales, especialmente antituberculosas.

Asímismo se ha descubierto que las amidas de ácido carboxílico de fórmula I y sus sales, se obtienen si:

a) haluros de fórmula:

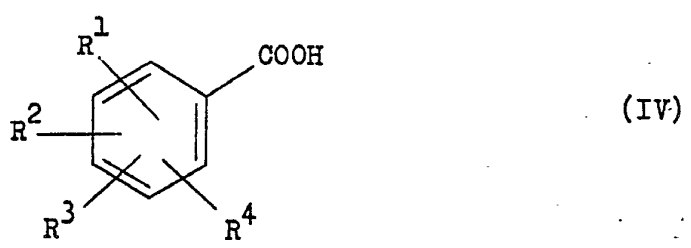




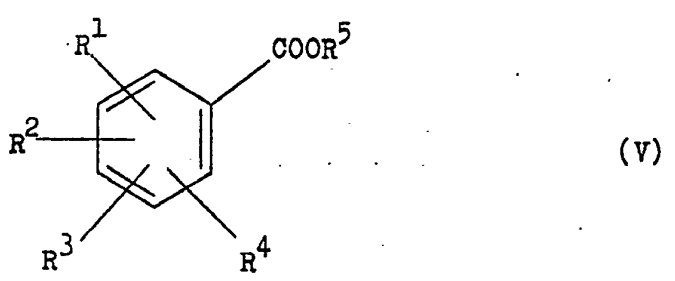
donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado, y Hal significa cloro ó bromo, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general III:



5 donde R, A y Het tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de aceptores de ácido; ó
b) ácidos carboxílicos de fórmula:



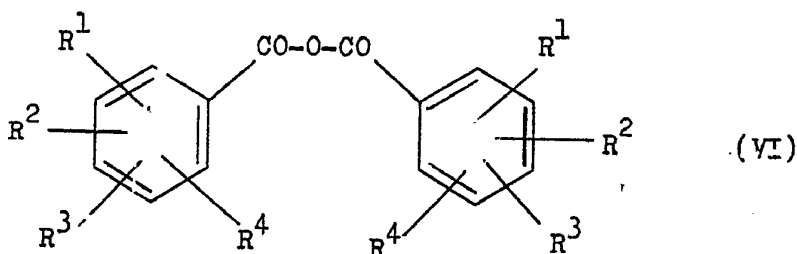
10 donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III en presencia de agentes disociadores de agua; ó
c) ésteres de ácido carboxílico de fórmula:





donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado y R^5 significa alquilo ó arilo, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III bajo disociación de $R^5 OH$; ó

d) anhídridos de fórmula:



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III.

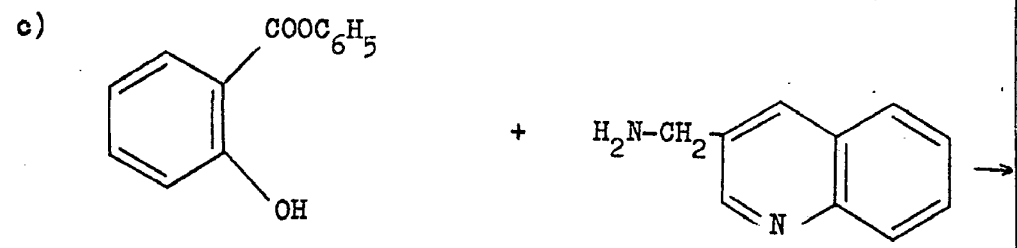
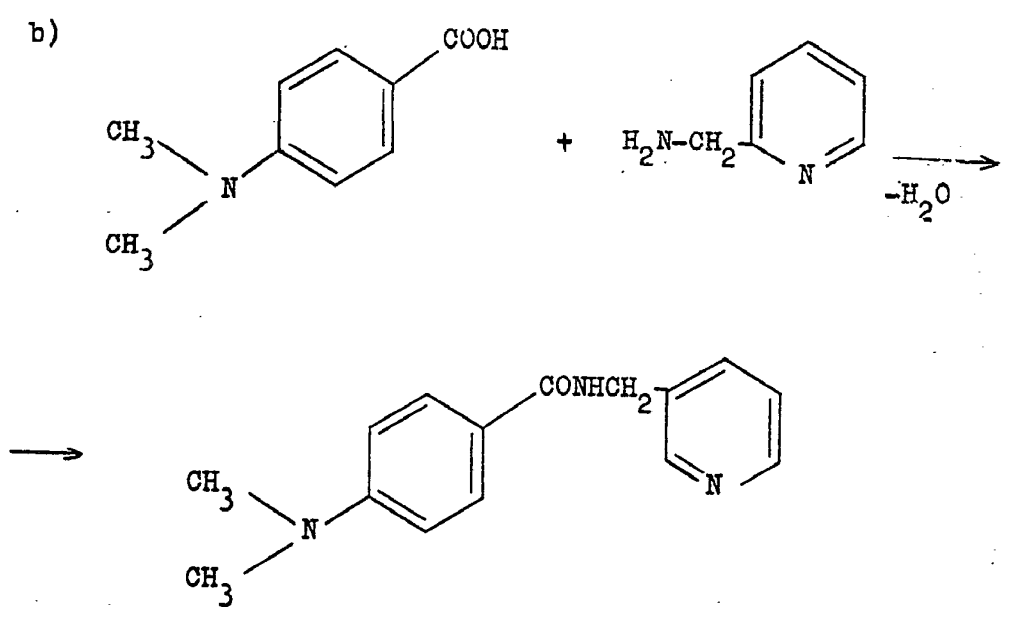
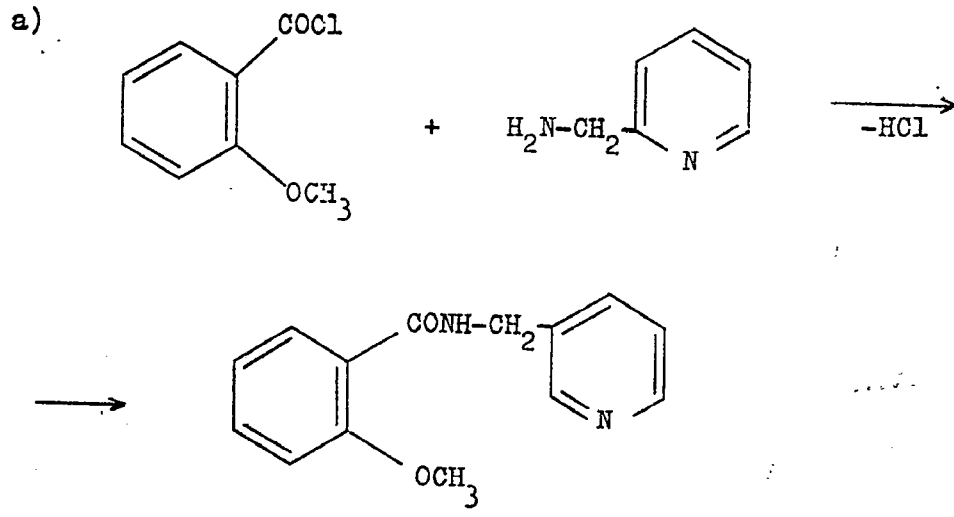
En caso dado se pueden transformar a continuación los grupos alcóxicarbonilo en grupos carboxi- ó aminocarbonilo, ó reducir los grupos nitro a grupos amino, ó alquilar ó acilar los grupos hidroxilo ó bien amino contenidos en los compuestos de fórmula I, y transformar los compuestos obtenidos de esta manera, en caso dado, en las sales.

10

15

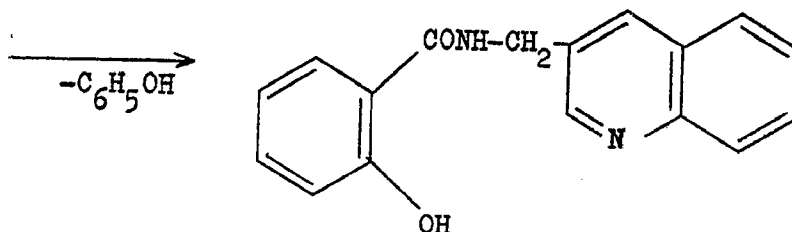
20

Empleando cloruro-2-metoxibenzóico y 2-amino-metilpiridina (variante del procedimiento a)), ácido 4-dimetilaminobenzóico y 2-aminometilpiridina (variante del procedimiento b)), salicilato de fenilo y 3-aminometilquinolina (variante del procedimiento c)), anhídrido de ácido 4-metoxibenzóico y 2-(α -amino-etil)-piridina (variante del procedimiento d)), como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante los siguientes esquemas de fórmulas:

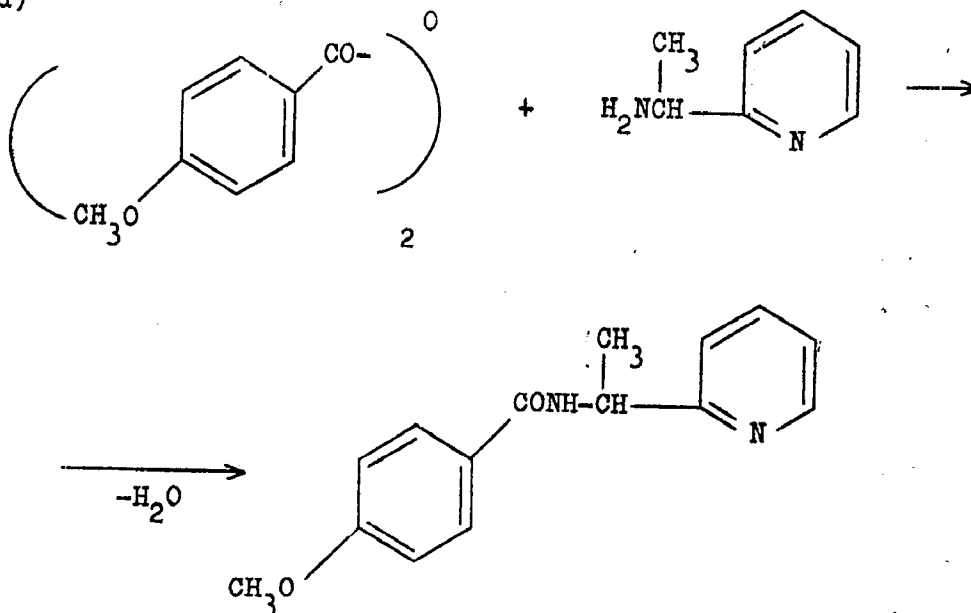




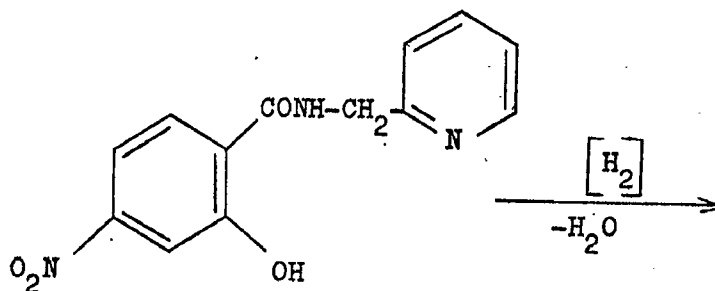
- 7 -

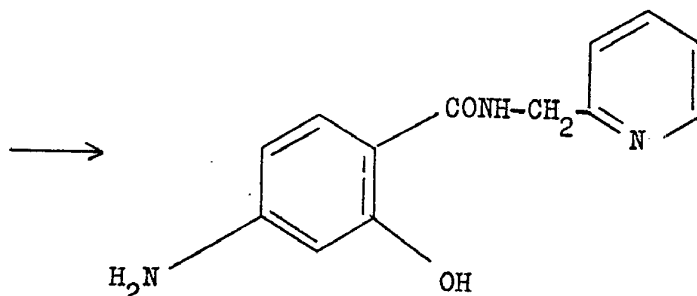


a)



Ejemplo de una reducción del grupo nitro a efectuar a continuación:





5 Alquilo en las definiciones de R, R¹, R² y R⁵, y en la definición de R⁶ mencionado mas adelante, así como en la definición de A y Het (como posible sustituyente), significa alquilo recto ó ramificado, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo.

10 Alcoxi, como posible sustituyente de Het, significa alcoxi de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: metoxi, etoxi, n- e i-propoxi y n-, i- y t-butoxi.

15 Alquileno, en la definición de A, significa preferentemente alquileno con 1 a 3 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metileno, etileno, propileno, metilmetileno, 1- ó 2-metiletileno, fenilmetileno y 2-piridilmetileno.

20 El alquilsulfonilo en la definición de R² contiene preferentemente 1 a 6, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: metil-, etil-, n- e i-propil-, así como n-, i-, y t-butilsulfonilo.

El alcoxicarbonilo, en la definición de R², contie



ne preferentemente 1 a 6, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, en la parte alcoxi. Como ejemplos sean mencionados: metoxi-, etoxi-, n- e i-propoxi- así como n-, i- y t-butoxicarbonilo.

5 Aralquilo, en la definición de R, R¹ y R², y en la definición de R⁶ mencionado mas adelante, así como en la definición de A (como posible sustituyente) significa aralquilo, preferentemente con 6 ó 10, especialmente 6 átomos de carbono en la parte arilo y, preferentemente, 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo, pudiendo la parte alquilo ser de cadena recta ó ramificada. Como ejemplos sean mencionados: bencilo y feniletilo.

10 El acilo en la definición de R¹ contiene 1 a 8, preferentemente 1 a 5 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: acetoxipropioniloxi, isopropioniloxi, butiroiloxi, isobutiroiloxi, pivaloiloxi, benzoilo. Como grupo diacilamino en R¹ sean mencionados: ftalimino, succinimino, glutarimido.

15 El arilo, en la definición de R y R⁵ y en la definición de R⁶ mencionado mas adelante, así como en la definición de A y Het (como posible sustituyente) contiene, preferentemente, 6 ó 10 átomos de carbono en la parte arilo. Como ejemplos sean mencionados: fenilo y naftilo.

20 El heterocicloalquilo, en la definición de R, contiene preferentemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono en el componente alquilo de cadena recta ó ramificada. El componente heterocíclico contiene en total 5 a 7, preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo. El componente heterocíclico puede estar saturado ó insaturado y contener, preferentemente, 1 a 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales

25

30



ó diferentes. Como heteroátomos sean mencionados oxígeno, azufre y/ó nitrógeno, preferentemente el oxígeno ó nitrógeno. Como ejemplos sean indicados: furilo, tienilo, pirrolilo, pi
5 razolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperazinilo y azepinilo.

Het significa restos heterocíclicos de 5 a 7, pre-
ferentemente de 5 ó 6 miembros, saturados ó insaturados, con
1 a 3, preferentemente 1 ó 2 heteroátomos iguales ó diferen-
10 tes, tales como oxígeno, azufre y/ó nitrógeno. El resto hete-
rocíclico puede contener uno ó varios, preferentemente 1 a 3,
especialmente 1 ó 2, de los sustituyentes, iguales ó diferen-
tes, mencionados en la definición general de Het. En caso da-
do de que como sustituyentes estén restos arilo, éstos, a su
15 vez, pueden estar sustituidos por 1 a 3, preferentemente 1 ó
2 átomos de halógeno, tales como cloro, fluor, bromo, prefe-
rentemente cloro y bromo, grupos alquilo con 1 a 4 átomos de
carbono, preferentemente metilo ó etilo, grupos alcoxi con 1
a 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi ó etoxi, res-
20 tos nitro, ciano y/ó trifluormetilo. El resto heterocíclico
puede llevar también un anillo bencénico unido que, asimismo,
puede estar sustituido como el resto arilo. Como restos hete-
rocíclicos Het sean mencionados: furilo, tetrahidrofurilo,
5-metilfurilo, 5-(3',4'-diclorofenil)-furilo, tienilo, pirro-
25 lilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo,
oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 4-metiltiazolilo, isotia-
zolilo, oxadiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, piridilo,
2,6-dimetilpiridinilo, piridazilo, pirimidinilo, pirazinilo,
piperazinilo, oxazinilo, isoxazinilo, azepinilo, oxepinilo,
30 tiepinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinoli



lo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo y cinolilo.

Halógeno en la definición de R^2 así como en la definición de Het (como posible sustituyente), significa fluor, cloro, bromo, iodo, preferentemente fluor, cloro, bromo, especialmente cloro y bromo.

Los ácidos de fórmula general IV, empleados como productos de partida, son en la mayoría de los casos conocidos y se pueden transformar según métodos en sí conocidos en los haluros de ácido II, los ésteres V, así como en los anhídridos VI y VII. Como ejemplos sean mencionados: ácido 2-hidroxibenzóico, ácido 3-hidroxibenzóico, ácido 4-hidroxibenzóico, ácido 2-metoxibenzóico, ácido 3-metoxibenzóico, ácido 4-metoxibenzóico, ácido 2-hidroxi-5-nitro-benzóico, ácido 2-hidroxi-4-nitro-benzóico, ácido 2-hidroxi-3-nitro-benzóico, ácido 2-hidroxi-5-cloro-benzóico, ácido 2-hidroxi-5-cianobenzóico, ácido 2-hidroxi-3-metil-benzóico, ácido 2-metoxi-4-metil-benzóico, ácido 2-metoxi-5-cloro-benzóico, ácido 2-hidroxi-5-metilsulfonil-benzóico, ácido 2-carbometoxi-5-hidroxi-benzóico, ácido 2-carboxi-4-metoxi-benzóico, ácido 3-hidroxi-4-dimetilamino-benzóico, ácido 3-ftalimido-5-nitro-benzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido 2-propionil-oxibenzóico, ácido 2-pivaloil-oxibenzóico, ácido 2-benzoil-oxibenzóico, ácido 4-isopropioniloxibenzóico, ácido 4-acetoxi-3-trifluormetilbenzóico, ácido 2-hidroxi-4-aminobenzóico, ácido 2-acetoxi-4-acetilaminobenzóico, ácido 2-butiroyloxi-4-butiroylaminobenzóico, ácido 2-benzoiloxi-4-benzoilaminobenzóico, ácido 2-metoxi-4-aminobenzóico, ácido 2-etoxi-4-acetilaminobenzóico, ácido 2-hidroxi-5-aminobenzóico, ácido 2-hidroxi-3-aminobenzóico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico, ácido 3,5-dinitro-2-hi



droxibenzóico, ácido 5-benzil-2-hidroxibenzóico, ácido 2-hi
droxi-3-amino-5-nitrobenzóico, ácido 2-hidrox-3-ciano-5-ni
trobenzóico, ácido 2-hidrox-3-nitro-5-aminobenzóico, ácido
2-hidrox-3-nitro-5-cianobenzóico, ácido 2-hidrox-4,6-dime
-5 til-benzóico, ácido 2-hidrox-3-metil-5-clorobenzóico, ácido
2-hidrox-3-amino-5-nitrobenzóico, ácido 2-metoxi-3-ciano-5-
-nitrobenzóico, ácido 2-acetoxi-3-nitro-5-aminobenzóico, áci
do 2-hidrox-3-metil-5-cianobenzóico, así como los correspon
dientes anhídridos, cloruros, bromuros, ésteres de metilo,
10 etilo, n- e i-propilo y n-, i- y t-butilo.

Las aminas III empleadas como productos de partida
son asimismo conocidas ó se pueden obtener según métodos en
general conocidos, por ejemplo, por reacción de heterociclos
de halogenoalquilo de fórmula VIII:

15

Hal-A-Het

VIII

donde Hal significa bromo, cloro ó iodo, y A y Het tienen el
significado arriba indicado, con aminas de fórmula IX:

R - NH₂

IX

20

donde R tiene el significado arriba indicado, ó por hidroge-
nación de nitrilos de fórmula X:

Het - CN

X

donde Het tiene el significado arriba indicado, ó por hidro-
genación de compuestos carbonilo de fórmulas XI ó XII:

Het - CHO

Het - CO - R⁶

XI

XII

donde R⁶ significa alquilo, arilo, ó aralquilo y Het tiene el significado arriba indicado, en presencia de amoniaco.

5 Como aminas de fórmula III sean mencionadas, como ejemplo: α -, β - y γ -aminometilpiridina, α -, β - y γ -aminometilquinolina, 1-amino-2-(α -piridil)-etano, 1-amino-2-(β -piridil)-etano, 1-amino-2-(γ -piridil)-etano, 1-amino-1-(α -piridil)-etano, 1-amino-1-(β -piridil)-etano, 1-amino-1-(γ -piridil)-etano, 1-amino-2-(γ -piridil)-propano, 2-ami
10 nometil-6-metil-piridina, 3-aminometil-1,2,3,4-tetrahidroqui
nolina, 1-aminometil-isoquinolina, 2-aminometil-pirimidina, 4-amino-metil-pirimidina, 4-aminometil-5-metilpirimidina, 4-
15 (α -amino-etil)-pirimidina, β -aminosulfolano, N-bencil-N-
- α -piridilmetilamina, N-etil-N-(α -piridilmetilamina, α -
-aminometil-furano, α -(2-amino-etil)-furano, α -(1-amino-
etil)-furano, α -piridil-fenilmetil-amina, N-di-(α -piridil)-
-amina, N-di-(γ -piridil)-amina, γ -(N-pirrolil)-propilami
20 na, α -aminometil-tetrahydrofurano, α -aminometildihidropi
rano, β -(2-aminoetil)-indol, 2-aminometil-5-metilfurano, 2-aminometilbenzimidazol, 2-aminometil-5-(3,4-diclorofenil)-
-furano, 2-(β -aminoetil)-4-metiltiazol, 1-(β -aminoetil)-
-triazol-(1,2,3), N-metil-N'-aminopropilpiperazina, dióxido
25 de N-aminoetiltiomorfolina, N-aminopropilmorfolina, α -amino
metilpirazina, 3-aminometilindazol, aminoetilpirrolidina, N-
-aminopropilindolina, N-aminometilindolina, N-aminopropilhe
xametenimina, α -aminometilbenzodioxano-(1,4), 4-aminome
tilcinolina, y 4-aminometilquinazolina.



5
10
Como diluyentes entran en consideración, en las variantes de procedimiento a) a d), todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran, preferentemente, los hidrocarburos tales como bencina, tolueno, xileno, los hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, tetraclorocarbono, clorobenceno, y diclorobenceno, los éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano, las amidas tales como dimetilformamida, los ésteres tales como acetato de etilo, los nitrilos, tales como acetonitrilo y propionilo, y las cetonas, tal como metilisobutilcetona.

15
Como aceptores de ácido en la variante de procedimiento a) se pueden emplear todos los aceptores de ácido usuales. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido sódico y potásico, carbonatos alcalinos, tales como carbonato sódico y potásico, hidrógenocarbonatos alcalinos, tales como hidrógenocarbonato sódico y potásico y bases orgánicas tales como piridina, trietilamina y tributilamina.

20
En la variante de procedimiento b) se pueden emplear todos los agentes disociadores de agua usuales que son adecuados para la obtención de amidas a partir de ácidos y aminas, es decir, carbodiimidas tales como dicitclohexilcarbodiimida y cloruros de ácido inorgánicos, tales como oxicluro de fósforo y cloruro de tionílico.

25
La variante de procedimiento c) se puede realizar, en caso dado también sin diluyentes.

30
Las temperaturas de reacción se pueden variar en todas las variantes de procedimiento a) a d) dentro de un amplio margen. En las variantes de procedimiento mencionadas bajo a), b) y d) se trabaja entre -20° C. y 100° C., prefe-



rentemente entre 0° C. y 50° C.

La variante de procedimiento c) exige, por lo general, temperaturas mas altas, ésto es, entre unos 20° C. y 250° C., preferentemente entre 100° C. y 200° C.

5 Las reacciones se pueden realizar a presión normal (especialmente en las variantes de procedimiento a) y b)) pero también bajo presión mas elevada (por ejemplo, variante de procedimiento c)). En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los correspondientes productos de partida de fórmulas II, IV, V, VI y VII, así como de 10 fórmula III, preferentemente en una proporción molar de 1,2 : 1 a 1 : 1,2, pero en productos de partida muy valiosos se pueden seleccionar, para lograr mejores rendimientos, por ejemplo, también proporciones molares de 5 : 1 a 1 : 5. Las 15 proporciones molares pueden oscilar entre ámplios márgenes sin que por ello se influya desventajosamente en el resultado. Los aceptores de ácido (variante de procedimiento a)) se emplean preferentemente en cantidad equivalente, ésto es, en una cantidad que ligue el ácido que se forma. En algunos casos, sin embargo, también puede ser conveniente emplear una 20 cantidad mas reducida ó preferentemente mayor de aceptor de ácido.

En caso de que los compuestos de fórmula I contengan grupos alcoxycarbonilo, éstos se pueden transformar según métodos, en general conocidos, en grupos carboxi ó amino 25 carbonilo. Los grupos alcoxycarbonilo, se pueden transformar en grupos carboxi, por ejemplo, con alcalis tal como NaOH, en solución alcohólica acuosa, a temperatura ambiente ó a temperatura mas elevada.

30 En caso de que los compuestos de fórmula I contengan



gan grupos nitro, éstos se pueden reducir a grupos amino según métodos en general conocidos.

Los grupos hidroxilo ó bien amino contenidos en los compuestos de fórmula I se pueden alquilar ó acilar según métodos conocidos. Los compuestos de la presente invención se aislan y en caso dado se purifican según métodos en general usuales.

Las amidas de ácido carboxílico de la presente invención se pueden emplear, en caso de que contengan un grupo básico en la parte amina, ó un grupo ácido adicional en la parte acilo, también en forma de sus sales con ácidos, ó bases, inorgánicos ú orgánicos no tóxicos. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo: ácidos sulfónicos, tales como ácido toluenosulfónico, ácido naftalinsulfónico y ácido naftalindisulfónico, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido benzóico, ácido láctico, ácido cítrico y ácido hidroxinaftóico, e hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico y bromhídrico. Como bases, adecuadas para la formación de sal, sean mencionadas, como ejemplo: lejía sódica, hidróxido potásico y aminas orgánicas, tales como dicitclohexilamina, trietilamina y dietanolamina. Los compuestos de fórmula I se pueden transformar en las sales según métodos en general usuales. Los hidroháluros de los compuestos de fórmula I se obtienen también si se trabaja según la variante de procedimiento a) y no se agrega ningún aceptor de ácido. El aislamiento y la purificación de las sales se efectúa según métodos usuales.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

N-[fúril-(2)-metil]-2-hidroxi-benzoamida,



- N-[5-metil-furil-(2)-metil]-N-metil-3-hidroxi-benzoamida,
N-[5-(3',4'-diclorofenil)-furil-(2)-metil]-2-hidroxi-benzoamida,
N-[furil-(2)-1,2-etil]-3-hidroxi-benzoamida,
5 N-[furil-(2)-1,1-etil]-3-hidroxi-benzoamida,
N-[tetrahidro-furil-(2)-metil]-2-hidroxi-benzoamida,
N-[tienil-(2)-metil]-3,5-dihidroxi-benzoamida,
N-[pirrolil-(1)-1,3-propil]-3-nitro-5-hidroxi-benzoamida,
N-[tetrahidro-pirrolil-(1)-metil]-3,4,5-trimetoxi-benzoamida,
10 da,
N-[imidazolil-(2)-1,2-propil]-2-hidroxi-benzoamida,
N-[pirazolil-(3)-2,1-propil]-4-hidroxi-benzoamida,
N-[1,2,3-triazolil-(1)-1,2-etil]-3-hidroxi-benzoamida,
N-[oxazolil-(2)-metil]-2-metoxi-benzoamida,
15 N-[isoxazolil-(3)-metil]-3-metoxi-benzoamida,
N-[4-metil-tiazolil-(2)-1,2-etil]-2,4-dimetoxi-benzoamida,
N-[Δ^2 -dihidro-piraniil-(6)-metil]-4-metoxi-benzoamida,
N-[tetrahidro-pirazinil-(1)-1,3-propil]-3-hidroxi-5-metil-benzoamida,
20 N-[piridil-(2)-metil]-2,6-dihidroxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-3-hidroxi-4-metoxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-2-hidroxi-3-metoxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-3-carboxi-5-ftalimido-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-2-hidroxi-5-butil-benzoamida,
25 N-[piridil-(2)-metil]-3-nitro-5-succinimido-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-5-metoxicarbonil-3-metoxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-N-benzil-2-hidroxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-N-etil-4-metoxi-benzoamida,
N,N-bis-[piridil-(2)-metil]-3,5-diamino-benzoamida,
30 N-[piridil-(2)-1,2-etil]-3,5-diacetilamino-benzoamida,



- 5 N-[piridil-(2)-1,1-etil]-3-nitro-5-metoxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-1,1-bencil]-2-hidroxi-5-cloro-benzoamida,
N-[6-metil-piridil-(2)-metil]-2-acetoxi-benzoamida,
N-[piridil-(3)-metil]-4-isovaleroiloxi-benzoamida,
N-[piridil-(4)-metil]-2-hidroxi-5-amino-benzoamida,
N-[piridil-(4)-metil]-2-hidroxi-4-amino-benzoamida,
N-[quinolil-(2)-metil]-2-hidroxi-3,5-dinitro-benzoamida,
N-[quinolil-(3)-metil]-3-hidroxi-4-trifluormetil-benzoamida,
10 N-[tetrahidro-quinolil-(2)-metil]-2-butoxi-5-bencil-benzoamida,
N-[Δ^2 -dihidro-quinolil-(3)-1,2-etil]-3-amino-5-dimetilaminocarbonil-benzoamida,
N-[benzimidazol-(2)-metil]-2-isopentiloxi-benzoamida,
15 N-[piridazil-(3)-metil]-2-butoxi-benzoamida,
N-[pirimidil-(2)-metil]-2-pentoxi-benzoamida,
N-[pirazinil-(2)-1,3-propil]-2,4-diamino-benzoamida,
N-[4-metil-tetrahidro-pirazinil-(1)-metil]-2-hidroxi-5-butilsulfonil-benzoamida,
20 N-[tetrahidro-oxazinil-(4)-1,3-propil]-2-etoxi-5-pentil-benzoamida,
N-[tetrahidro-tiazinil-1,1-dióxido-(4)-metil]-2,4-diacetoxi-benzoamida,
N-[azepinil-(2)-metil]-2-hidroxi-5-cloro-benzoamida,
25 N-[indolil-(3)-1,3-propil]-3-etoxi-benzoamida,
N-[indazolil-(3)-metil]-2-hidroxi-3-nitro-benzoamida,
N-[benzotiazolil-(2)-metil]-2-metoxi-4-nitro-benzoamida,
N-[quinoxalil-(2)-metil]-2-acetoxi-3-metil-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-2-amino-benzoamida,
30 N-[piridil-(2)-metil]-3-amino-5-nitro-benzoamida,



- 5 N-[piridil-(2)-metil]-4-amino-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-2-trifluormetil-4-dimetilamino-benzo
amida,
N-[piridil-(2)-metil]-3-trifluormetil-5-butiroilamino-benzo
amida,
N-[piridil-(2)-metil]-4-benzoilamino-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-3-ciano-5-amino-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-3-metoxicarbonil-5-etilamino-benzoami
da,
10 N-[piridil-(2)-metil]-2-carboxi-4-hidroxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-2-nitro-4-dietilamino-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-2-metoxi-4-metilsulfonil-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-5-bromo-2-hidroxi-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-6-cloro-3,5-dinitro-2-isobutiroiloxi-
15 -benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-3,5-diamino-2-metil-benzoamida,
N-[piridil-(2)-metil]-6-cloro-2-anilino-3,5-dinitro-benzo
amida,
N-[piridil-(2)-metil]-2,4-dicloro-3,5-diacetilamino-benzo
20 amida,
N-[piridil-(3)-metil]-4-etilsulfonil-2-hidroxi-benzoamida,
N-[piridil-(3)-metil]-2-nitro-4-acetilamino-benzoamida,
N-[piridil-(3)-metil]-3-ciano-5-hidroxi-benzoamida,
N-[piridil-(3)-metil]-4-butoxicarbonil-2-etoxi-benzoamida,
25 N-[piridil-(4)-metil]-3-trifluormetil-5-dipropilamino-benzo
amida,
N-[piridil-(4)-metil]-3,5-diacetilamino-2-metil-benzoamida,
N-[piridil-(4)-metil]-2-hidroxi-3-nitro-5-amino-benzoamida,
N-[piridil-(4)-metil]-2-cloro-3,5-dipropionilamino-benzoami
30 da,



N-[piridil-(4)-metil]-2-hidroxi-3,5-diciano-benzoamida,
N-[benzoxazolil-(2)-metil]-3-amino-5-nitrobenzoamida,
N-isoquinolil-(1)-metil]-2-hidroxi-3-nitro-5-ciano-benzoamida,

5 N-[pirazinil-(2)-etil]-2-carboxi-3-ciano-5-nitro-benzoamida,
N-[cinilil-(4)-metil]-2-hidroxi-4-metil-5-amino-benzoamida.

La eficacia antimicrobacteriana de las sustancias de la presente invención se puede demostrar a base de ensayos in vitro e in vivo. Para los ensayos in vitro se empleó el medio nutriente sintético, internacionalmente aceptado de Kirchner "Medio nutriente terminado Oxido" de la Firma Nährböden y Chemie GmbH, Wesel.

Al medio se le agregaron las sustancias activas en graduaciones de concentración previamente dadas de 100 mcg/cc con un factor de diluición decreciente en 2. La inoculación de los tubitos de cultivo se efectuó con la cepa de ensayo internacional Mycobacterium tuberculosis, cepa H37Rv, y con otras cepas de M. tuberculosis aisladas del material del paciente, que presentaban diferentes grados de resistencia con respecto a los agentes antituberculosos.

Para limitar la intensidad de eficacia antibacteriana se comprobó el efecto contra las así llamadas micobacterias atípicas, grupo Runyon, I a IV.

Las sustancias activas de la presente invención muestran, con respecto a las micobacterias quimioresistentes la misma intensidad de eficacia como sobre la cepa de ensayo, de sensibilidad normal, M. tuberculosis H37Rv. De esto se desprende que no existe ninguna resistencia paralela con respecto a las micobacterias quimioresistentes. Además es posible la conclusión de que los compuestos activos según la in-



5 vención actúan sobre las micobacterias con otro mecanismo de
eficacia que los agentes antituberculosos disponibles en el
mercado. Por esta razón tienen las sustancias activas de la
presente invención una importancia especial ya que, debido a
su comportamiento, distintos al de los mecanismos de efica-
cia antituberculosa conocidos, son adecuados para las compo-
siciones necesarias en la clínica para formar los esquemas
de terapia de varios medicamentos.

10 Los ensayos con animales se efectuaron principal-
mente en el ratón blanco infectado con el *Mycobacterium tu-
berculosis* H37Rv (cultivo CFl-Wikelmann, Kirchborchen). Des-
pués de infección intravenosa de 10^4 a 10^5 unidades de gérmenes
/ratón se trataron durante un período de 2 semanas (es decir
15 5 veces por semana) una vez diariamente por vía oral ó subcu-
tánea. En los períodos previstos (11, 14 y 17 días después
de la infección) se mataron los ratones de los grupos trata-
dos, se extrajeron los bazos y del homogenato se prepararon
extensiones standardizadas que se evaluaron, mediante micros-
copia de fluorescencia, con respecto al contenido de gérme-
20 nes de tuberculosis. La reducción del número de los gérmenes
apreciable con respecto al grupo de control infectado, no
tratado quimioterapéuticamente, se evalúa como expresión del
efecto quimioterapéutico de la sustancia activa de cada caso.
Si en el procedimiento, debido al número muy reducido de los
25 gérmenes, se alcanza el valor límite de la demostración mi-
croscópica, se obtiene del valor de la evaluación una reduc-
ción de los gérmenes de un 100 % como el mejor valor, en for-
ma correspondiente representa un número de gérmenes de un
grupo de tratamiento cuando es igual al grupo de control,
30 una reducción del 0 %, es decir, ningún efecto antituberculo



so.

5 Además de los ensayos con el ratón infectado con tuberculosis se efectuaron en forma análoga ensayos con la cobaya. Aquí se efectuó la determinación del número de gérmenes en el homogenato del pulmón. Los animales se infectaron intraingualmente por vía subcutánea con micobacterium tuberculosis H37Rv, a partir del día 14º después de la infección se trataron terapéuticamente durante 3 semanas, es decir, 5 veces por semana, una vez diaria. Las determinaciones de los números de gérmenes se efectuaron en la cuarta, quinta y sexta semana después de la infección.

10 En la tuberculosis experimental en los ratones produjo en el ensayo terapéutico de corta duración la aplicación de las sustancias activas de la presente invención una reducción de los gérmenes Tb superior a un 50 a 75 %.

15 Esta intensidad de actividad se logró con el doble de la dosis la necesaria con la estreptomycinina de alta eficacia.

20 En la tuberculosis experimental en las cobayas se pudieron lograr, en el ensayo terapéutico de breve duración, con una administración de 25 mg. de sustancias activas de la presente invención por Kg. de peso corporal, resultados terapéuticos equivalentes al etambutol.

25 El efecto antituberculoso de los compuestos activos de la presente invención se muestran a base de algunos ejemplos en las Tablas 1 y 2.



TABLA 1

Efecto antituberculoso in vitro.

Efecto inhibidor en mcg/cc. en medio Tb de Kirchner.

Mycobacterium	Ejemplo					
	No. 8	No. 11	No. 2	No. 18	No. 6	No. 19
M. tuberculosis	25	100	50	10	10	3
M. bovis	50	100	100	50	10	3
M. tuberculosis INHres.	25	100	100	25	25	6
M. tuberculosis TSCres.	25	100	50	10	25	3
M. tuberculosis CSres.	25	100	50	10	25	3
M. tuberculosis PASres.	25	100	100	25	10	6
M. tuberculosis SMres.	25	100	50	10	10	6
M. tuberculosis RMPres.	25	100	100	50	10	6
M. tuberculosis KMres.	25	100	100	10	10	3
M. tuberculosis INH/TSC/ETHres.	50	100	100	50	25	6
	50 -	100 -	50 -	10 -	10 -	3 -
	>100	>100	>100	>100	>100	>100

CS = Cicloserina, ETH = Etionamida, INH = Isoniazida, KM =
= Canamicina, PAS = ácido p-aminosalicílico, RMP = Rifampici
na, SM = Streptomycin, TSC = Tiosemicarbazona.



TABLA 2

Efecto antituberculoso in vivo.

Ensayo Tb en ratones.

Reducción del número de gérmenes de Tb: indicación en % con respecto al control infectado.

Dosis: 100 mg/Kg una vez diaria, 5 veces por semana, en total 10 veces.

Ejemplo

	No. 8	No. 9	No. 3	No. 11	No. 18	No. 13
Administración oral	75	45	55	57	41	49
Administración subcutánea	53	50	55	42	50	∅
Control terapéutico	Isoniazida 1 mg/Kg: 81 % estreptomycinina 50 mg/Kg: 77 %					

Ensayo Tb con cobayas.

Reducción del número de gérmenes de Tb: indicación en % con respecto al control infectado.

Dosis: 25 mg/Kg, una vez diaria, 5 veces a la semana, en total 10 veces, aplicación oral.

Estreptomycinina subcutánea.

Ejemplo			Isoniazida	Estreptomycinina	Etambutol
No. 3	No. 11	No. 1	2,5 mg/Kg	50 mg/Kg	25 mg/Kg
87	90	67	97	99	88

Las nuevas sustancias activas muestran, con reducida toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas quimioterapéuticas en la medicina humana y veterinaria (especialmente en los animales caseros, por ejemplo, vacas).



En altas concentraciones las sustancias activas también son eficaces contra un gran número de microorganismos, estando aquí comprendidas las bacterias gram-positivas y gram-negativas, los microorganismos similares a bacterias, hongos, protozoos y virus. Como ejemplos sean mencionados:

5 Micrococcaceae, tales como estafilococos;
Lactobacteriaceae, tales como estreptococos;
Mycobacteriaceae, tales como bacterias de tuberculosis;
Enterobacteriaceae, tales como Escherichia coli, Klebsiellas,
10 Bacterias Proteus;
Pseudomonadaceae, tales como las bacterias Aeromonas;
Parvobacteriaceae, tales como Pasteurelas, Bacterias Bordetella;
Achromobacteriaceae, tal como Alcaligenes faecalis;
15 Bacillaceae, tal como Bacillus subtilus;
Mycoplasmas, tal como Mycoplasma gallisepticum;
Hongos, tales como Trichophyton y Microsporon.

La enumeración de los agentes patógenos es puramente ilustrativa y no se debe de interpretar como limitativa.

20 Excelentemente eficaces son las sustancias activas de la presente invención contra las micobacterias, especialmente contra las bacterias de la tuberculosis. Por lo tanto, son adecuadas para la quimioterapia de micobacteriosis en la medicina humana y veterinaria.

25 En las sustancias de la presente invención no se ha observado hasta ahora ninguna resistencia paralela con respecto a los agentes comercialmente disponibles contra la tuberculosis. Debido al diferente mecanismo de eficacia apreciable se ofrecen las nuevas sustancias activas para la composición obligada en la terapia de la tuberculosis, en forma

30



ventajosa, para las combinaciones de medicamento de efecto específico antituberculoso.

5 El espectro de eficacia de la sustancia según la presente invención comprende asimismo las así llamadas micobacterias atípicas que originan, en forma creciente, micobacteriosis que hasta ahora eran difíciles de tratar en la quimioterapia.

10 La presente invención se refiere, asimismo, a los preparados farmacéuticos que, además de excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados, contienen una ó varias de las sustancias activas de la presente invención ó que se componen de una ó varias de las sustancias activas de la presente invención, así como a procedimientos para la obtención de estos preparados.

15 La presente invención comprende asimismo los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas cuyo contenido en sustancia activa corresponde a una fracción ó un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2 3 ó 4 dosis individuales ó $1/2$, $1/3$ ó $1/4$ de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde a una dosis completa, a un $1/2$ ó a un $1/3$, ó a un $1/4$ de una dosis diaria.

25 Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados se han de entender los diluyentes, materiales de carga y agentes auxiliares de formulación sólidos, semisólidos y líquidos de cualquier clase.

30



5 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granu-
lados pueden contener la ó las sustancias activas junto con
los excipientes usuales, tales como (a) materiales de carga
y de relleno, por ejemplo, fécula, lactosa, azúcar de caña,
glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejem-
plo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatinas, polivi-
nilpirrolidona, (c) agentes humedecedores, por ejemplo, gli-
cerina, (d) agentes de disragación, por ejemplo agar-agar,
10 carbonato de calcio y bicarbonato sódico, (e) retardadores
de la disolución, por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de
la resorcpción, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios,
(g) agentes de humectación, por ejemplo, alcohol cetílico,
monoestearato de glicerina, (h) agentes de absorción, por
ejemplo, caolina y bentonita e (i) lubricantes, por ejemplo,
15 talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglico-
les sólidos ó mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a)
hasta (i).

20 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granu-
lados se pueden dotar de los revestimientos y encapsulamien-
tos usuales, en caso dado conteniendo agentes de opacización,
ó estar también compuestos de manera que la ó las sustancias
activas sean cedidas solo ó preferentemente en una parte de-
terminada del tracto intestinal, en caso dado retardadas, em-
pleándose como masas de encamado, por ejemplo, sustancias po-
25 límeras y ceras.

La ó las sustancias activas se pueden presentar,
con uno ó varios de los excipientes arriba mencionados, tam-
bién en forma microcapsulada.

30 Los supositorios deben contener, además de la ó las
sustancias activas, los excipientes hidrosolubles ó insolu-



bles en agua usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao y ésteres superiores (por ejemplo, C₁₄-alcohol con C₁₆-ácido graso) ó mezclas de estas sustancias.

5 Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la disolución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 10 dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahydrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano ó mezclas de estas sustancias. 15

Para la aplicación parenteral se puede presentar las soluciones y emulsiones también en forma esterilizada y sangre-isotónica.

20 Las suspensiones pueden contener, además de la ó de las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de 25 aluminio, pentonita, agar-agar y traganta, ó mezclas de estas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas pueden contener también colorantes, agentes de conservación, así como 30 aditivos mejoradores del olor y del sabor, por ejemplo, acei-



te de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

5 Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán estar contenidos en los preparados farmacéuticos arriba mencionados, preferentemente, en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente de unos 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

10 Los preparados farmacéuticos arriba mencionados pueden contener, además de las sustancias activas de la presente invención, asimismo otras sustancias activas farmacéuticas.

15 La preparación de los preparados farmacéuticos arriba mencionados se efectúa en la forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, por mezcla de la ó de las sustancias activas con el ó los excipientes.

20 La presente invención comprende asimismo el empleo de las sustancias activas de la presente invención, así como de los preparados farmacéuticos que contienen una ó varias de las sustancias activas de la presente invención, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/ó curar las enfermedades arriba mencionadas.

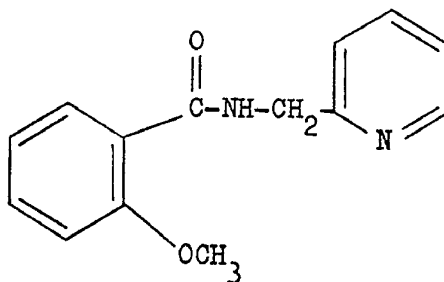
25 Las sustancias activas ó los preparados farmacéuticos se pueden aplicar por vía oral, parenteral, por ejemplo, como infusión, local y rectal, preferentemente por vía oral. Por lo general ha demostrado, ser ventajoso, tanto en la medicina humana como también la medicina veterinaria, administrar la ó las sustancias activas de la presente invención en una cantidad total de unos 20 a unos 200, preferentemente 30 a 100 mg/Kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en
30 forma de varias administraciones individuales para lograr



5 los resultados deseados. Una dosis individual contiene la ó
las sustancias activas de la presente invención preferente-
mente en cantidades de unos 6,5 a unos 60, especialmente -
unos 10 a 33 mg/Kg de peso corporal. Sin embargo pudiera ser
necesario variar las dosificaciones mencionadas y ésto en de-
pendencia de la clase y del peso corporal del objeto tratado,
de la clase y gravedad de la enfermedad, de la clase del pre-
parado y de la aplicación del medicamento, así como del pe-
ríodo ó bien intervalo dentro del cual se efectúa la adminis-
10 tración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente emplear
una cantidad de sustancia activa inferior a la arriba mencio-
nada, mientras que en otros casos se ha de sobrepasar la can-
tidad de sustancia activa arriba indicada.

15 La determinación de la dosificación óptima necesaria en cada caso y la forma de aplicación de las sustancias activas se puede determinar fácilmente por cualquier especia-
lista de acuerdo con sus conocimientos.

Ejemplo 1



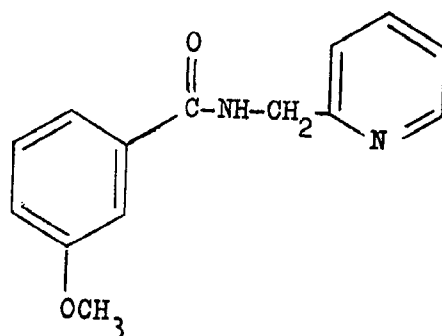
20 Una solución de 25 g. de α -aminometilpiridina, 30 cc. de trietilamina y 100 cc. de tolueno se mezclan, a 15 - 20° C. (baño de hielo), en el plazo de 10 minutos, con una solución de 34 g. de cloruro 2-metoxibenzoílico en 200 cc.



5

de tolueno. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 400 cc. de solución semiconcentrada de carbonato sódico, se sigue agitando durante otra hora y se extrae dos veces con tolueno. Después de secar y concentrar la fase orgánica se obtienen 34 g. (70 % de la teoría) de N-[piridil-(2)-metil]-2-metoxi-benzoamida del p.f. 180 a 190° C/0,05 Torr.

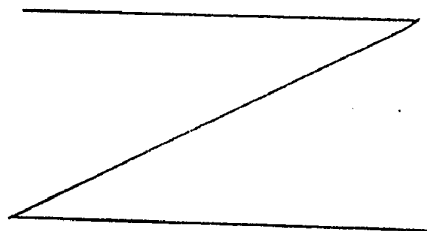
Ejemplo 2



10

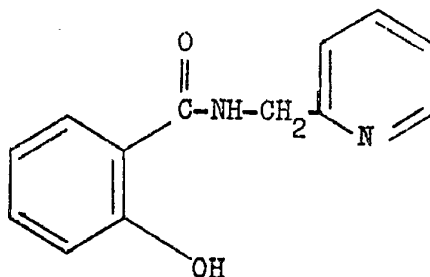
15

Una solución de 6,8 g. de ácido 3-metoxibenzóico en 60 cc. de tolueno se mezcla con 8,8 g. de dicitclohexilcarbodiimida. A continuación se agregan 4,8 g. de α -aminometilpiridina, se agita durante 1 día a temperatura ambiente y se separa por succión de la dicitclohexilúrea precipitada. La lejía madre se concentra y el residuo se recristaliza en tolueno. De esta manera se obtienen 7,5 g. (42 %) de N-[piridil-(2)-metil]-3-metoxi-benzoamida del p.f. 52 a 53° C.





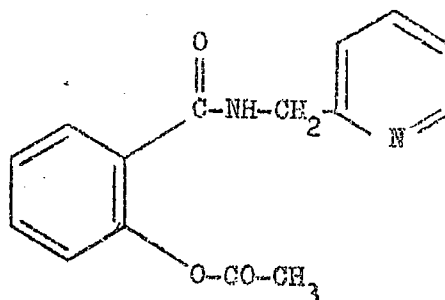
Ejemplo 3



5

30,4 g. de 2-hidroxi-benzoato de metilo y 25 g. de 2-aminometilpiridina se calientan durante 4 horas a 125° C. Después de enfriar se recristaliza en tolueno. De esta manera se obtienen 23 g. (51 % de la teoría) de N-[piridil-(2)-metil]-2-hidroxibenzoamida del p.f. 116° C. a 118° C.

Ejemplo 4



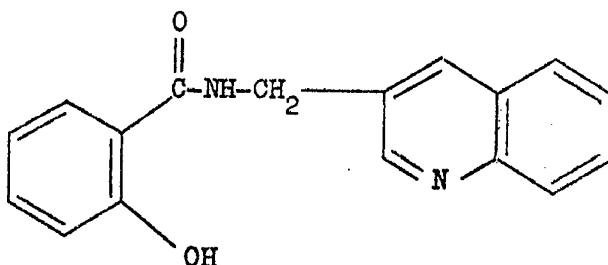
10

23 g. del producto de reacción del ejemplo 3 y 11 g. de anhídrido de ácido acético se calientan durante 4 horas a 80° C. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo oleaginoso se mezcla con éter. Cristalizan así 22 g. (81,5 % de la teoría) de N-[piridil-(2)-metil]-2-aceto



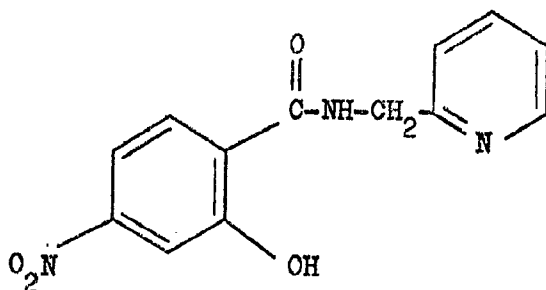
xi-benzamida. P.f. 87 a 88° C. (después de disolver y precipitar en tetraclorocarbono: 88 a 89° C).

Ejemplo 5



5 Una solución de 21,4 g. de salicilato de fenilo en 80 cc. de tolueno se mezclan con 15,8 g. de 3-aminometilquinolina (exotérmicamente hasta 33° C.). Después de 20 horas se separa el precipitado obtenido por succión con éter, y se seca. Rendimiento: 18 g. (64 % de la teoría; p.f. 213 a 215° C.)
10 de N-[quinolil-(3)-metil]-2-hidroxi-benzoamida.

Ejemplo 6

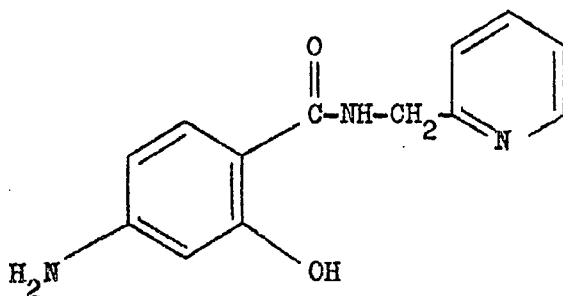


39,4 g. de 4-nitro-2-hidroxi-benzoato de metilo y



21,6 g. de 2-aminometilpiridina se calientan a 120° C., separándose metanol por destilación. Después de unos 30 minutos solidifica la mezcla de reacción. Se deja enfriar a 50° C. y se recristaliza en metanol. Se obtienen así 28,5 g. (52 % de la teoría) de N-[piridil-(2)-metil]-2-hidroxi-4-nitro-benzoamina del p.f. 185 a 186° C.

Ejemplo 7



28,5 g. del producto de reacción del ejemplo 6 se hidrogenaron en 170 cc. de tetrahidrofurano bajo adición de 5 g. de níquel Raney a 30° C. y una presión de H₂ de 50 bar. En el transcurso de 5 horas se recogieron 64 bar de H₂. La solución se evaporó, después de separar por filtración el catalizador en vacío, el residuo se disolvió en metanol, la solución se filtró a través de carbón y se mezcló con agua. Cristalizaron en sí 15 g. (60 % de la teoría) de N-[piridil-(2)-metil]-2-hidroxi-4-amino-benzoamida del p.f. 183 a 185° C. El punto de fusión mixto con el producto de reacción del ejemplo 6 es de 171 a 177° C.

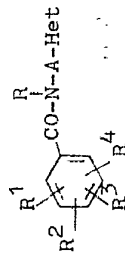
Otras amidas obtenidas según la presente invención, de fórmula 1, se han resumido en la tabla a continuación:



-35- Be

-35-

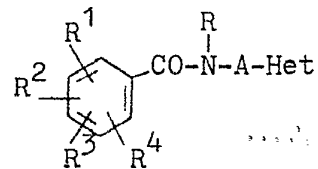
T A B L A



Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
8	H	4-CH ₃ O	H	H	-CH ₂ -		87 %	154 - 155°
9	H	4-CH ₃ O	H	H	-CH ₂ -		55 %	149 - 151°
10	H	2-NH ₂	H	H	-CH ₂ -		57 %	133 - 134°
11	H	4-OH	H	H	-CH ₂ -		30 %	180 - 181°
12	H	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	-CH ₂ -		91 %	110 - 112°

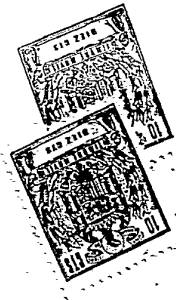
POOR QUALITY

T A B L A



Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
8	H	4-CH ₃ O	H	H	H	-CH ₂ -
9	H	4-CH ₃ O	3-NO ₂	H	H	-CH ₂ -
10	H	2-NH ₂	H	H	H	-CH ₂ -
11	H	4-OH	H	H	H	-CH ₂ -
12	H	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	H	-CH ₂ -

-35- Ber



A	Met	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
		87 %	154 - 155°
		55 %	149 - 151°
		57 %	133 - 134°
		30 %	180 - 181°
		91 %	110 - 112°

**POOR
QUALITY**



-36-124

- 36 -

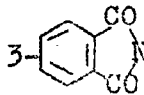
-36-

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
13	H 3-OH	H	H	H	-CH ₂ -		62 %	177 - 178°
14	H 3-	5-NO ₂	H	H	-CH ₂ -		51 %	168 - 170°
15	H 2-OH	H	H	H	-CH ₂ -		77 %	45 - 46°
16	H 2-OH	H	H	H	-CH ₂ -		71 %	Sdp. 165°/0,05
17	H 2-OH	H	H	H	-CH ₂ -		66 %	127 - 129°
18	H 2-OH	5-Cl	H	H	-CH ₂ -		72 %	158 - 160°
19	H 2-OH	5-NO ₂	H	H	-CH ₂ -		35 %	211 - 212°

POOR QUALITY

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
13	H	3-OH	H	H	H	-CH ₂
14	H		5-NO ₂	H	H	-CH ₂
15	H	2-OH	H	H	H	-CH ₂
16	H	2-OH	H	H	H	-CH ₂
17	H	2-OH	H	H	H	-CH ₂
18	H	2-OH	5-Cl	H	H	-CH ₂
19	H	2-OH	5-NO ₂	H	H	-CH ₂

-36- Bii



A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
-CH ₂ -		62 %	177 - 178°
-CH ₂ -		51 %	168 - 170°
-CH ₂ -		77 %	45 - 46°
-CH ₂ -		71 %	Sdp. 165°/0,05
-CH ₂ -		66 %	127 - 129°
-CH ₂ -		72 %	158 - 160°
-CH ₂ -		35 %	211 - 212°

**POOR
QUALITY**



-37- Paris

- 37 -

- 37 -

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Mst	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
20	H	2-OH	3-NO ₂	5-NO ₂	H	-CH ₂ -		68 %	255 - 256° Z.
21	H	2-OH	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ -		40 %	140 - 142°
22	H	4-OH	H	H	H	-CH ₂ -		84 %	121 - 122°
23	H	2-OH	H	H	H	-CH ₂ -		59 %	112 - 114°
24	H	3-NH ₂	5-NH ₂	H	H	-CH ₂ -		50 %	185 - 186°
25	H	3-NH-CO-CH ₃	5-NH-CO-CH ₃	H	H	-CH ₂ -		92 %	199 - 200°

POOR QUALITY

- 37 -

T A B L A (Cont.)

<u>Ejemplo</u> <u>No.</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>A</u>
20	H	2-OH	3-NO ₂	5-NO ₂	H	-CH ₂
21	H	2-OH	3-CH ₃	H	H	-CH ₂
22	H	4-OH	H	H	H	-CH ₂
23	H	2-OH	H	H	H	-CH ₂
24	H	3-NH ₂	5-NH ₂	H	H	-CH ₂
25	H	3-NH-CO- CH ₃	5-NH-CO- CH ₃	H	H	-CH ₂

-37- Paris



A	...Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
-CH ₂ -		68 %	255 - 256° Z.
		
-CH ₂ -		40 %	140 - 142°
		
-CH ₂ -		84 %	121 - 122°
		
-CH ₂ -		59 %	112 - 114°
		
-CH ₂ -		50 %	185 - 186°
		
-CH ₂ -		92 %	199 - 200°

POOR
QUALITY




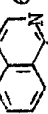







- 38 -

38-124



- 38 -

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
26	H	3-NH-COOC ₂ H ₅	5-NH-COOC ₂ H ₅	H	H	-CH ₂ -		67 %	189 - 190°
27	H	2-OH	H	H	H	-CH- CH ₃		43 %	127°
28	H	2-OH	H	H	H	-CH ₂ -		54 %	157 - 159°
29	H	2-OH	H	H	H	-CH ₂ -		68 %	151 - 153°
30		4-OH	5-NH ₂	H	H	-CH ₂ -		45 %	113 - 116°
31		4-OH	H	H	H	-CH ₂ -		48 %	70 - 72°
32	H	4-OH	H	H	H	-CH- C ₆ H ₅		65 %	165 - 167°



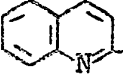
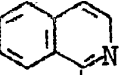



POOR QUALITY

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
26	H	3-NH-COOC ₂ H ₅	5-NH-COOC ₂ H ₅	H	H
27	H	2-OH	H	H	H
28	H	2-OH	H	H	H
29	H	2-OH	H	H	H
30	 -CH ₂ -	4-OH	5-NH ₂	H	H
31	 -CH ₂ -	4-OH	H	H	H
32	H	4-OH	H	H	H

38- Br



R ³	R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
H	H	-CH ₂ -		67 %	189 - 190°
H	H	-CH- CH ₃		43 %	127°
H	H	-CH ₂ -		54 %	157 - 159°
H	H	-CH ₂ -		68 %	151 - 153°
H	H	-CH ₂ -		45 %	113 - 116°
H	H	-CH ₂ -		48 %	70 - 72°
H	H	-CH- C ₆ H ₅		65 %	165 - 167°

POOR
QUALITY



-39-127

-39-

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
33	H	4-O-CO-CH ₃	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -		59 %	122 - 124°
34	H	2-OH	5-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		72 %	95 - 97°
35	H	3-NH ₂	5-CN	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		61 %	124 - 125°
36	H	3-NH ₂	5-NO ₂	H	-CH ₂ -		80 %	164 - 165°

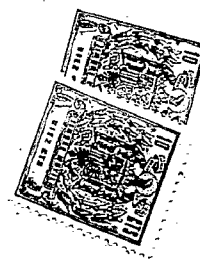
POOR QUALITY



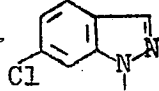

-39-

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
33	H	4-O-CO-CH ₃	H	H	H	-CH ₂ -
34	H	2-OH	5-Cl	H	H	-CH ₂ -
35	H	3-NH ₂	5-CN	H	H	-CH ₂ -
36	H	3-NH ₂	5-NO ₂	H	H	-CH ₂ -

-39-134



A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$		59 %	122 - 124°
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$		72 %	95 - 97°
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$		61 %	124 - 125°
$\text{-CH}_2\text{-}$		80 %	164 - 165°

POOR
QUALITY










- 40 -

- 40 - 12i

- 40 -

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
37	H	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	H	-CH ₂ -		72 %	96-98°
38	H	2-OH	5-(CH ₃) ₃ C	H	H	-CH ₂ -		50 %	132-134°
39	H	4-CH ₃ O	H	H	H	-CH ₂ -		82 %	78-80°
40	H	2-OH	5-Cl	H	H	-CH ₂ -		69 %	169-172°
41	H	3-Cl	4-OH	H	H	-CH ₂ -		70 %	178-180°
42	H	2-OH	3-CH ₃	5-Cl	H	-CH ₂ -		63 %	164-166°
43	H	2-OH	4-CH ₃ O	H	H	-CH ₂ -		86 %	119-122°

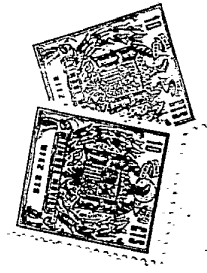
POOR QUALITY

-40-

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
37	H	4-n-C ₄ H ₉ O	H	H	H
38	H	2-OH	5-(CH ₃) ₃ C	H	H
39	H	4-CH ₃ O	H	H	H
40	H	2-OH	5-Cl	H	H
41	H	3-Cl	4-OH	H	H
42	H	2-OH	3-CH ₃	5-Cl	H
43	H	2-OH	4-CH ₃ O	H	H

-40-Bi



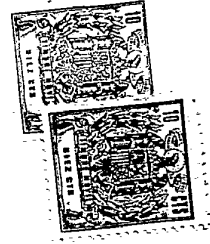
R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
H			72 %	96-98°
H			50 %	132-134°
H			82 %	78-80°
H			69 %	169-172°
H			70 %	178-180°
H			63 %	164-166°
H			86 %	119-122°

**POOR
QUALITY**

T A B L A (Cont.)

Ejemplo No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
44	H	3-NH ₂	4-CH ₃ O	H	H
45	H	3-O-CO-CH ₃	4-O-CO-CH ₃	5-O-CO-CH ₃	H
46	CH ₃	2-OH	H	H	H

-41- Bis



R ⁴	A	Het	Rendimiento (% de la teoría)	P.f.
H			83 %	169-170°
H			80 %	125-127°
H			58 %	106-108°

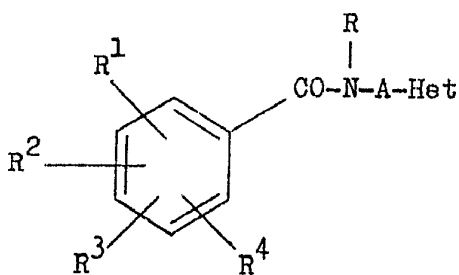
POOR
QUALITY



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También debe hacerse constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 11 de Abril de 1.974, bajo el número P 24 17 763.7, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE ACIDO CARBOXILICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de amidas de ácido carboxílico de fórmula I:

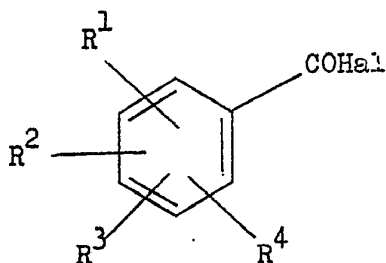


(I)

donde R significa hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo ó heterocicloalquilo, R¹ significa un grupo OH, en caso dado alquilado ó acilado, ó un grupo NH₂, en caso dado alquilado ó acilado, R² significa hidrógeno, alquilo, aralquilo, nitro, trifluormetilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo, carboxi, alcóxicarbonilo ó carbonamido, y R³ y R⁴, que pueden ser igua

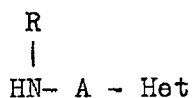


les ó diferentes, tienen el mismo significado como R^1 ó R^2 ,
A significa alquileo de cadena recta, en caso dado sustitui-
do por alquilo, aralquilo, arilo ó piridilo, y Het significa
un resto heterocíclico en caso dado sustituido por halógeno,
alquilo, alcoxi, ó aralquilo, y sus sales, caracterizado por
que (a) haluros de ácido de fórmula II:



(II)

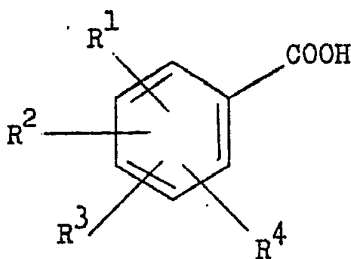
donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado
y Hal significa cloro ó bromo, se hacen reaccionar con aminas
de fórmula general III:



(III)

donde R, A y Het tienen el significado arriba indicado, en
caso dado en presencia de aceptores de ácido; ó

b) ácidos carboxílicos de fórmula:

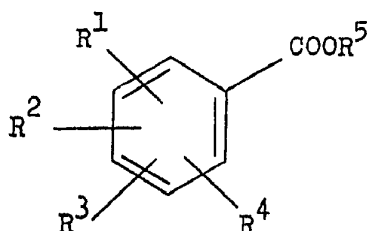


(IV)



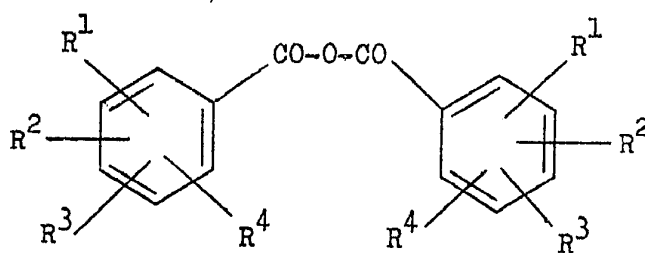
donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III en presencia de agentes disociadores de agua; ó

c) ésteres de ácido carboxílico de fórmula:

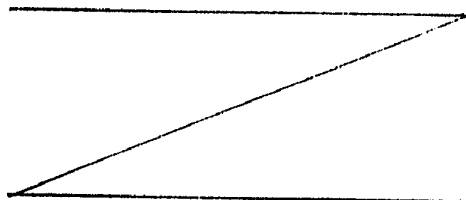


donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado y R^5 significa alquilo ó arilo, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III bajo disociación de R^5OH , ó

d) anhídridos de fórmula:



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado se hacen reaccionar con aminas de fórmula III.



11 DIC.



- 45 -

2.- Procedimiento para la obtención de amidas de ácido carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 45 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid

11 DIC. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET

Por Firmado: L. Gesta Fernández