



PATENTE DE INVENCION  
Le A 15 786-Sp.

Int. Cl. C07D // A 61K

# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE ACIDO  
CARBOXILICO.

-----

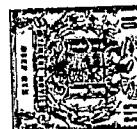
*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, re-  
sidente en Leverkusen-Bayerwerk, República Fe-  
deral Alemana.

430532

-----

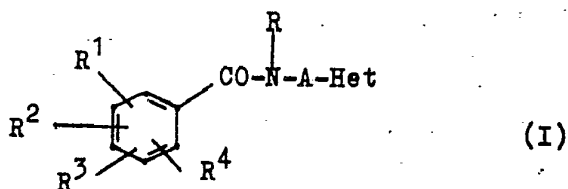
La presente invención se refiere a nuevas amidas  
de ácido carboxílico, a procedimientos para su obtención, así  
como a su empleo como medicamentos, preferentemente como sus-  
tancias antimicrobiales, especialmente como agentes antitu-  
berculosos.

5

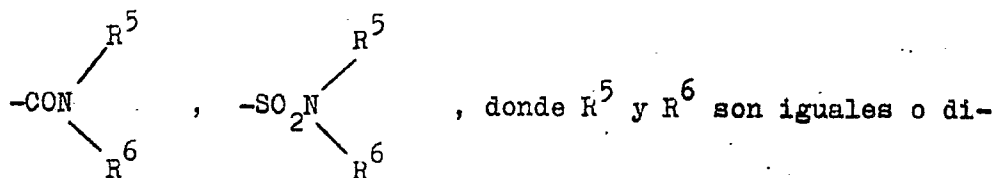


Algunas amidas del ácido 3,5-dinitrobenzónico se conocen como cocidioestáticos (véase Poultry Science 38, 410 [1959]; Nature 199, 612 [1963] y J. Med. Chem. 12, 299, 957 [1967]). Una eficacia antituberculosa de éstos o compuestos similares es, sin embargo, desconocida.

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



donde R significa hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo,  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan nitro, ciano, trifluórometilo, alquilsulfonilo, carboxi, alcocarbonilo o los restos de las fórmulas



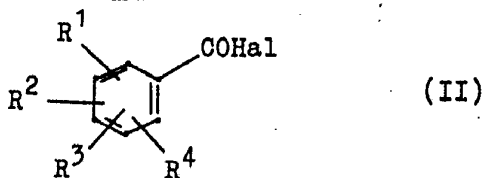
ferentes y significan hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo, o significan restos de fórmula  $R^7$ -CO-, donde  $R^7$  significa alquilo o arilo, y donde uno de los restos  $R^1$  y  $R^2$  puede significar además hidrógeno,  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno o alquilo, A significa alquileno, en caso dado sustituido por alquilo, aralquilo, arilo o piridilo y Het significa un resto heterocíclico, en caso dado sustituido por halógeno, alquilo, alcoxi o arilo, y sus sales, tienen fuertes propiedades antimicrobia



les, especialmente antituberculosas.

Asimismo se ha descubierto que las amidas de ácido carboxílico de fórmula I y sus sales se pueden obtener si

a) Haluros de ácido de fórmula

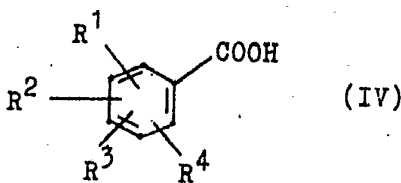


donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados y Hal significa cloro o bromo, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general III



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

b) Acidos carboxílicos de fórmula



15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III en presencia de agentes disociadores de agua; o





ma de terapia seguro. Más bien, es imprescindible realizar siempre una terapia múltiple, es decir, reunir tres sustancias activas antituberculosas de distintos mecanismos de eficacia según las condiciones en cada caso del paciente formando un esquema combinado de terapia. Los 14 tipos de sustancias activas antituberculosas disponibles clínicamente se han de dividir debido a su resistencia paralela existente parcialmente entre sí, en 9 grupos de los cuales se ha de preparar el esquema de 3 combinaciones individual para cada paciente, en casos problemáticos hasta un esquema de 5 combinaciones. La apreciación del hecho de que los agentes antituberculosos usuales en el mercado presentan proporciones de efectos secundarios hasta en un 30 % de los pacientes, explica que la realización de una terapia exacta contra la tuberculosis también es extraordinariamente problemática con respecto a la compatibilidad de los medicamentos. Se desprende de esto el deseo de hallar nuevos agentes antituberculosos que bien presenten nuevos mecanismos de eficacia contra las micobacterias o una mejor compatibilidad (véase también E. Freerksen en R. Hauben: Blasige Lungenkrankheiten; poststenotisches Bronchosyndrom; Alveoläre Proteinose; Tuberkulostatika zweiter Ordnung, editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1968, 141 - 152). Mediante la puesta a disposición de las sustancias altamente eficaces y de buena compatibilidad según la presente invención, que también son activos contra las así llamadas micobacterias atípicas, de difícil combatibilidad, se logra un apreciable enriquecimiento de la farmacia.

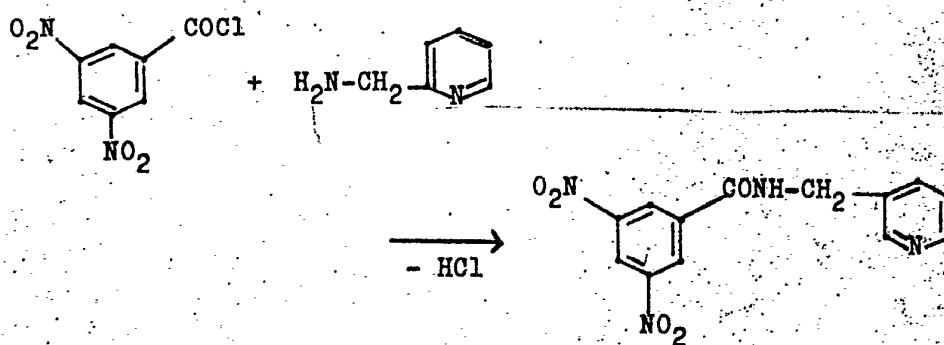
Empleando cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo y 2-aminometilpiridina (variante del procedimiento a)), ácido 3-nitrobenzóico y 2-aminometilpiridina (variante del procedimiento b)), 3,5-ditrifluormetilbenzoato de metilo y 3-aminometilqui-



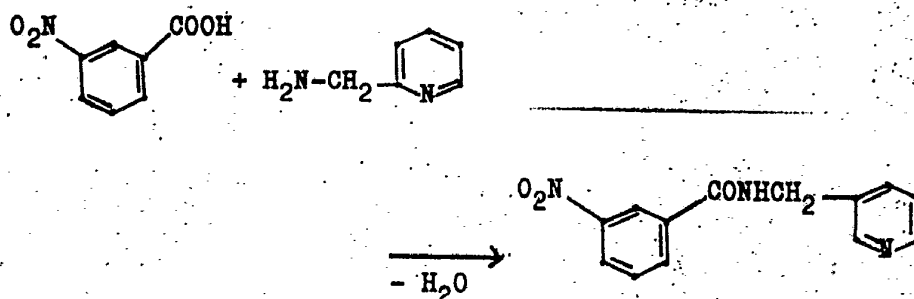
nolina (variante del procedimiento c)), anhídrido del ácido 2-metil-3,5-dinitrobenzóico y 2-( $\alpha$ -amino-etil)-piridina así como anhídrido de ácido ftálico y 1-( $\beta$ -amino-etil)-1,2,3-triazol (variante del procedimiento d)) como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

5

a)

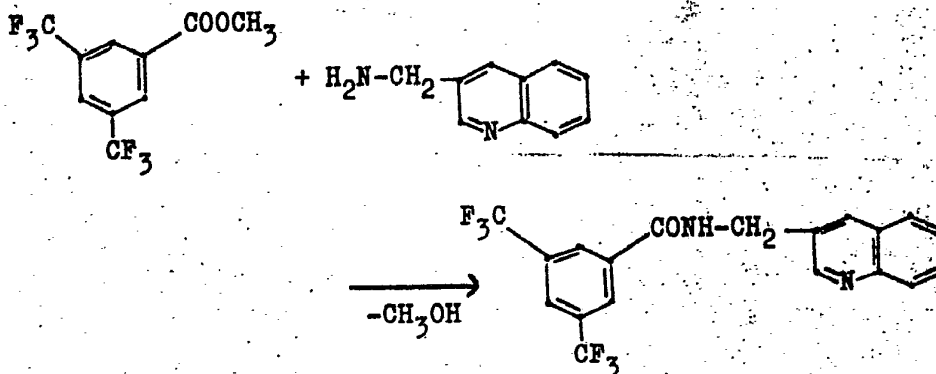


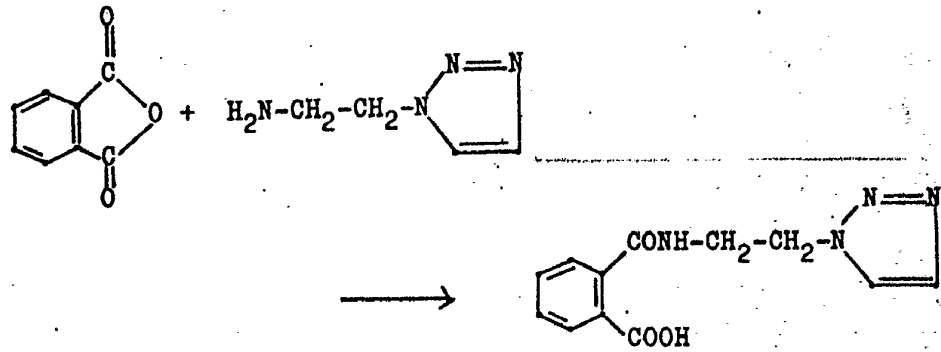
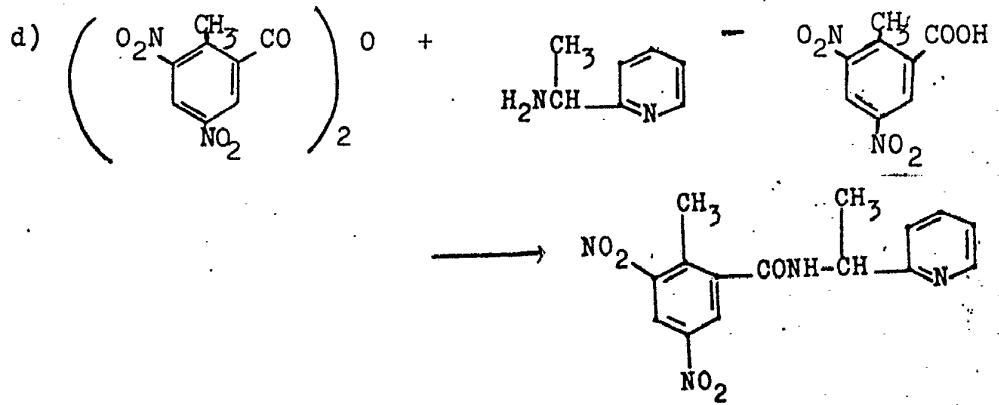
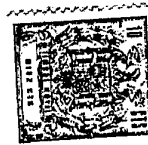
b)



10

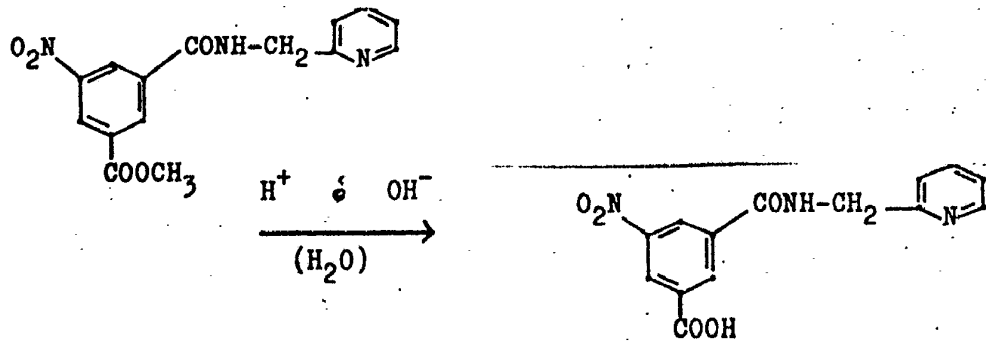
c)

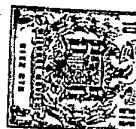




5

Ejemplo de una saponificación de éster a realizar en caso dado a continuación.





Alquilo en las definiciones de R, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, y en la definición del R<sup>9</sup> mencionado más adelante, así como en la definición de A y Het (como posible sustituyente) significa alquilo de cadena recta o ramificada, preferentemente con 1-6, especialmente 1-4 átomos de carbono. Como ejemplo sean mencionados metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo.

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

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.

El alquilsulfonilo en la definición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> 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-butil-sulfonilo.

El alcoxicarbonilo en la definición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> contiene 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-butoxi-carbonilo.

Aralquilo en la definición de R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y en la definición de R<sup>9</sup> mencionado más 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 ser la parte



alquilo de cadena recta o ramificada. Como ejemplos sean mencionados bencilo y feniletilo.

5 El arilo en la definición de R, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> y en la definición de R<sup>9</sup> mencionado más 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.

10 Halógeno en la definición de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, así como en la definición de Het (como posible sustituyente) significa flúor, cloro, bromo y iodo, preferentemente flúor, cloro y bromo, en especial cloro y bromo.

15 El heterocicloalquilo en la definición de R, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> contiene preferentemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono en el componente alquilo de cadena recta o ramificada. El componente heterocíclico contiene en total 5 a 7, preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo. El componente heterocíclico puede estar saturado o insaturado y contener, preferentemente, 1 a 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes. Como heteroátomos están oxígeno, azufre y/o nitrógeno, preferentemente oxígeno o nitrógeno. Como ejemplos sean mencionados furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperacínilo y azepínilo.

25 Het significa restos heterocíclicos, saturados o insaturados, con 5 a 7, preferentemente 5 ó 6 miembros, con 1 a 3, preferentemente 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno. El resto heterocíclico puede contener uno o varios, preferentemente 1 a 3, especialmente 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes de la definición general mencionada para Het. En caso de que como sus

30



tituyentes estén restos arilo, éstos pueden, a su vez, estar  
sustituídos por 1 a 3, preferentemente 1 ó 2 átomos de halóge  
no, tales cloro, flúor, bromo, preferentemente cloro y bromo,  
grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente  
5 metilo o etilo, grupos alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,  
preferentemente metoxi o etoxi, restos nitro, ciano y/o tri-  
flúormetilo. El resto heterocíclico puede llevar también un  
anillo bencénico que puede estar, asimismo, sustituido como el  
resto arilo. Como restos heterocíclicos Het sean mencionados  
10 como ejemplo: furilo, tetrahydrofurilo, 5-metilfurilo, 5-(3',  
4'-diclorofenil)-furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo,  
imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,  
tiazolilo, 4-metiltiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pira  
nilo, dihidropirazilo, piridilo, 2,6-dimetilpiridilo, pirida-  
15 cilo, pirimidilo, piracilo, piperacino, oxacilo, isoxacilo,  
azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, indolilo, indazolilo, benzimi  
dazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo e isoquinolilo.

Los ácidos de fórmula general IV empleados como  
productos de partida son, en la mayoría de los casos, conoci-  
20 dos y se pueden transformar, según métodos conocidos, en los há  
luros de ácido II, los ésteres V así como los anhídridos VI y  
VII. Como ejemplos sean mencionados:

- ácido 2-nitrobenzónico,
- ácido 3-nitrobenzónico,
- 25 ácido 4-nitrobenzónico,
- ácido 2-trifluormetilbenzónico,
- ácido 3-trifluormetilbenzónico,
- ácido 4-trifluormetilbenzónico,
- ácido 3-cianobenzónico,
- 30 ácido 2-nitro-5-metilbenzónico,
- ácido 2-metoxicarbonilbenzónico,



- 5 ácido 2,4-dinitrobenzónico,  
ácido 3,5-dinitrobenzónico,  
ácido 3-nitro-5-trifluormetilbenzónico,  
ácido 2-cloro-3,5-dinitrobenzónico,  
5 ácido 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzónico,  
ácido 2,6-dicloro-3,5-dinitrobenzónico,  
ácido 3,5-bis-trifluormetilbenzónico,  
ácido 2,4-bis-trifluormetilbenzónico,  
ácido 3,5-dicianobenzónico,  
10 ácido 3-nitro-5-cianobenzónico,  
ácido 2-metil-3,5-dinitrobenzónico,  
ácido 3-metilsulfonil-5-cianobenzónico,  
ácido 3-metilsulfonil-5-nitrobenzónico,  
ácido 3-metoxycarbonil-5-nitrobenzónico,  
15 ácido 3-butoxicarbonil-5-nitrobenzónico,  
ácido 3- $\alpha$ -piridilmetilaminocarbonil-5-nitrobenzónico,  
ácido 3,5-diacetilbenzónico,  
ácido 3-benzoíl-5-nitrobenzónico,  
ácido 3-benzoíl-5-cianobenzónico,  
20 ácido 5-nitroisoftálico,  
así como los correspondientes anhídridos, cloruros, bromuros,  
ésteres de metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo y  
fenilo.

25 Las aminas III empleadas como productos de partida  
son asimismo conocidas o se pueden obtener según métodos, en  
general, conocidos, por ejemplo, por reacción de heterociclos-  
halogenoalquílicos de fórmula VIII

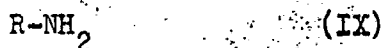
Hal-A-Het

(VIII)

donde Hal significa bromo, cloro o iodo y A y Het tienen



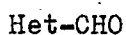
los significados arriba indicados, con aminas de fórmula IX



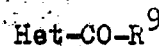
donde R tiene el significado arriba indicado o por hidrogenación de nitrilos de fórmula X



donde Het tiene el significado arriba indicado o por hidrogenación de compuestos carbonilo de fórmula XI y XII



(XI)



(XII)

donde  $R^9$  significa alquilo, arilo o aralquilo y Het tiene el significado arriba indicado, en presencia de amoníaco.

Como aminas de fórmula III sean mencionadas como ejemplo: 2-, 3- y 4-aminometilpiridina, 2-, 3- y 4-aminometilquinolina, 1-amino-2-( $\alpha$ -piridil)-etano, 1-amino-2-( $\beta$ -piridil)-etano, 1-amino-2-( $\gamma$ -piridil)-etano, 1-amino-1-( $\alpha$ -piridil)-etano, 1-amino-1-( $\beta$ -piridil)-etano, 1-amino-1-( $\gamma$ -piridil)-etano, 1-amino-2-( $\gamma$ -piridil)-propano, 2-aminometil-6-metilpiridina, 3-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, 2-aminosulfolano, N-bencil-N-(2-piridil)-metilamina, N-etil-N-(2-piridil)-metilamina, 2-aminometilfurano- $\alpha$ -(2-aminoetil)-furano,  $\alpha$ -(1-aminoetil)-furano, 2-piridil-fenilmetilamina, N-di-(2-piridil)-amina, N-di-(4-piridil)-amina, (N-pirrolil)-propilemina, 2-aminometil-tetrahidro-furano, 2-aminometildihidropirano,  $\beta$ -(2-aminoetil)-indol, 2-aminometil-5-metilfurano, 2-aminometilbencimidazol, 2-aminometil-5-(3,4-diclorofenil)-furano, 2-( $\beta$ -



aminoetil)-4-metiltiazol, 1-( $\beta$ -aminoetil)-triazol-(1,2,3),  
N-metil-N'-aminopropilpiperazina, dióxido de N-aminoetiltio-  
morfolina, N-aminopropilmorfolina, 2-aminometilpirazina, 3-  
aminometil-indazol, aminoetilpirrolidina, N-aminopropilindoli-  
na, N-aminometilindolina, N-aminopropilhexametenimina y 2-  
aminometilbenzodioxano-(1,4).

Como diluyentes entran en consideración en las va-  
riantes del procedimiento a) - b) todos los disolventes orgá-  
nicos. Entre estos se encuentran preferentemente los hidro-  
carburos, tales como bencina, tolueno, xileno, hidrocarburos  
halogenados, tales como cloroformo, tetraclorocarbono, cloro-  
benceno y diclorobenceno, los éteres, tales como dietiléter,  
tetrahidrofurano y dioxano, las amidas, tal como dimetilforma-  
mida, los ésteres, tal como acetato de etilo, los nitrilos,  
tal como acetonitrilo y propionitrilo y las cetonas, tal como  
metilisobutilcetona.

Como aceptores de ácido en la variante del procedi-  
miento a) se pueden emplear todos los aceptores de ácido usua-  
les. Entre estos se encuentran preferentemente los hidróxidos  
alcalinos, tales como hidróxido sódico o potásico, los carbo-  
natos alcalinos, tales como carbonato sódico y potásico, los  
hidrogenocarbonatos alcalinos, tales como hidrogenocarbonato  
sódico y potásico y las bases orgánicas, tales como piridina,  
trietilamina y tributilamina.

En la variante del procedimiento b) se pueden em-  
plear todos los disociadores de agua que son adecuados para  
la obtención de amidas a partir de ácidos y aminas, es decir,  
las carbodiimidas, tales como dicitclohexilcarbodiimida o los  
cloruros de ácido inorgánicos, tales como oxiclóruo de fósfo-  
ro o cloruro tionílico.



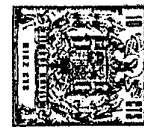
La variante del procedimiento c) se puede realizar en caso dado, también, sin diluyente.

Las temperaturas de reacción se pueden variar en todas las variantes de procedimiento a) a d) dentro de un amplio margen. En las variantes del procedimiento mencionadas bajo a), b) y d) se trabaja entre unos  $-20$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $0^{\circ}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ . La variante del procedimiento c) exige, por lo general, temperaturas más altas, esto es, entre unos  $20^{\circ}$  y  $250^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $100^{\circ}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ .

Las reacciones se pueden realizar a presión normal (especialmente las variantes del procedimiento a) y b)), pero también bajo presión más elevada (por ejemplo, la variante del procedimiento c)).

En la realización del procedimiento de la presente invención se hacen reaccionar los correspondientes compuestos de partida de las fórmulas II, IV, V, VI y VII así como de la fórmula III, preferentemente en proporción molar de 1,2:1 a 1:1,2, pero al tratarse de productos de partida muy valiosos se pueden seleccionar para lograr buenos rendimientos, por ejemplo, también proporciones molares de 5:1 a 1:5. Las proporciones molares pueden oscilar entre márgenes muy amplios sin que se inflencie muy desventajosamente el resultado. Los aceptores de ácido (variante del procedimiento a)) se emplean preferentemente en cantidad equivalente, es decir, en una cantidad que ligue el ácido que se forma. En algunos casos puede ser, sin embargo, conveniente emplear una cantidad de aceptor de ácido inferior o preferentemente mayor.

En caso de que los compuestos de fórmula I contengan grupos alcóxicarbonilo, estos se pueden transformar según métodos conocidos en grupos carboxi o aminocarbonilo. Los gru



5 pos alcóxicarbonilo se pueden transformar, por ejemplo, con  
alcali, tal como NaOH, en solución alcohólica acuosa a tempe-  
ratura ambiente o temperatura más elevada en los grupos car-  
boxi. Los compuestos de la presente invención se aislan se-  
gún los métodos en general usuales y, en caso dado, se purifi-  
can.

10 Las amidas de ácido carboxílico de la presente in-  
vención se pueden emplear, en caso de que contengan un grupo  
básico en la parte amina o un grupo ácido adicional en la par-  
te acilo, también en forma de sus sales con ácidos orgánicos  
o inorgánicos no tóxicos o bases. Como tales ácidos sean men-  
15 cionados como ejemplo: ácidos sulfónicos, tales como ácido  
toluenosulfónico, ácido naftalinsulfónico y ácido naftalindi-  
sulfónico, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, áci-  
do benzoico, ácido láctico, ácido cítrico y ácido hidroxinaf-  
tóico e hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico  
y bromhídrico. Como bases adecuadas para la formación de sa-  
les sean mencionadas como ejemplo: lejía sódica, hidróxido  
20 potásico y aminas orgánicas, tales como dicitclohexilamina,  
trietilamina y dietanolamina. Los compuestos de fórmula I se  
pueden transformar también en las sales según métodos, en ge-  
neral, usuales. Los hidroháluros de los compuestos de fórmula  
I se obtienen también si se trabaja según la variante del pro-  
cedimiento a) y no se agrega ningún agente aceptor de ácido.  
25 El aislamiento y la purificación de la sal se efectúa según  
los métodos usuales.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en  
detalle:  
amida del ácido N-/furil-(2)-metil-/-3,5-dinitro-benzóico,  
30 amida del ácido N-/5-metil-furil-(2)-metil-/-N-metil-3,5-dini-



- tro-benzóico,
- amida del ácido N- $\sqrt{5}$ -(3',4'-diclorofenil)-fural-(2)-metil-3,5-dinitro-benzóico,
- 5 amida del ácido N- $\sqrt{\text{fural}}$ -(2)-1,2-etil-3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{fural}}$ -(2)-1,1-etil-3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{tetrahidro-fural}}$ -(2)-metil-3,5-dinitro-benzóico,
- 10 amida del ácido N- $\sqrt{\text{tialil}}$ -(2)-metil-3,5-diciano-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{pirrolil}}$ -(1)-1,3-propil-3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{tetrahidro-pirrolil}}$ -(1)-metil-3,5-bis-trifluórometil-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{imidazolil}}$ -(2)-1,2-propil-3,5-bis(metilsulfonil)-benzóico,
- 15 amida del ácido N- $\sqrt{\text{pirazolil}}$ -(3)-2,1-propil-3,5-bis(metoxicarbonil)-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{1,2,3\text{-triazolil}}$ -(1)-1,2-etil-3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{oxazolil}}$ -(2)-metil-3,5-bis(dimetilaminocarbonil)-benzóico,
- 20 amida del ácido N- $\sqrt{\text{isoxazolil}}$ -(3)-metil-3,5-bis(diethylaminosulfonil)-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{4\text{-metil-tiazolil}}$ -(2)-1,2-etil-3,5-dinitro-benzóico,
- 25 amida del ácido N- $\sqrt{\Delta^2}$ -dihidro-piranyl-(6)-metil-3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{tetrahidro-pirazil}}$ -(1)-1,3-propil-3-nitro-5-cian-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{piridil}}$ -(2)-metil-3,5-dinitro-benzóico,
- 30 amida del ácido N- $\sqrt{\text{piridil}}$ -(2)-metil-3,5-bis(trifluórometil)-benzóico,  
amida del ácido N- $\sqrt{\text{piridil}}$ -(2)-metil-2,4-bis(trifluórometil)-



- benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -3-carboxi-5-nitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -2,4-dinitro-benzónico,
- 5 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -3-nitro-5-trifluórmetil-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -5-metoxicarbonil-3-nitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -3-nitro-5-piridil-(2)-metilaminocarbonil-benzónico,
- 10 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -N-bencil-3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -N-etil-3,5-dinitro-benzónico,
- 15 amida del ácido N,N-bis- $\left[ \text{piridil-(2)-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-1,2-etil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-1,1-etil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(2)-1,1-bencil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- 20 amida del ácido N- $\left[ \text{6-metil-piridil-(2)-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(3)-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(4)-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- 25 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil-(4)-metil} \right]$ -4-cloro-3-nitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{quinolil-(2)-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{quinolil-(3)-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- amida del ácido N- $\left[ \text{tetrahidro-quinolil-(2)-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzónico,
- 30 amida del ácido N- $\left[ \Delta^2 \text{-dihidro-quinolil-(3)-1,2-etil} \right]$ -3,5-di-



- nitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{bencimidazolil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzóico,  
5 amida del ácido N- $\left[ \text{piridacil}-(3)\text{-metil} \right]$ -2,4-bis(carboxi)-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{pirimidil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3,5-bis(trifluórmetil)-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piracil}-(2)\text{-1,3-propil} \right]$ -3,5-diciano-benzóico,  
10 amida del ácido N- $\left[ 4\text{-metil-tetrahidro-piracil}-(1)\text{-metil} \right]$ -3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{tetrahidro-oxacil}-(4)\text{-1,3-propil} \right]$ -3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{tetrahidro-tiacil-1,1-dioxid}-(4)\text{-metil} \right]$ -  
15 3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{azepinil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3,5-bis(etilsulfonilmetil)-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{indolil}-(3)\text{-1,3-propil} \right]$ -2,4-bis(metilcarbonyl)-benzóico,  
20 amida del ácido N- $\left[ \text{indazolil}-(3)\text{-metil} \right]$ -3-nitro-5-ciano-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{benzotiazolil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3-trifluórmetil-5-metil-sulfonil-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{quinoxalil}-(2)\text{-metil} \right]$ -N-etil-3-nitro-5-  
25 bis(dimetilaminosulfonil)-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -2-nitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3-nitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -4-nitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -2-trifluórmetil-benzóico,  
30 co,



- amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3-trifluórmetil-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -4-trifluórmetil-benzóico,  
5 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3-ciano-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3-metoxicarbonil-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -2-carboxi-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -2-nitro-3-cloro-benzóico,  
10 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -6-cloro-3-metilsulfonil-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -5-bromo-3-nitro-benzóico,  
15 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -6-cloro-3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -3,5-dinitro-2-metil-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -2,6-dicloro-3,5-dinitro-benzóico,  
20 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metil} \right]$ -2,4-dicloro-3,5-dinitro-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(3)\text{-metil} \right]$ -4-etilsulfonil-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(3)\text{-metil} \right]$ -2-nitro-benzóico,  
25 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(3)\text{-metil} \right]$ -3-ciano-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(3)\text{-metil} \right]$ -4-butoxicarbonil-benzóico,  
amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(3)\text{-metil} \right]$ -2,4-bis(metilcarbonil)-benzóico,  
30 amida del ácido N- $\left[ \text{piridil}-(4)\text{-metil} \right]$ -3-trifluórmetil-benzóico,



amida del ácido N-[piridil-(4)-metil]-3,5-dinitro-2-metil-  
benzónico,

amida del ácido N-[piridil-(4)-metil]-4-cloro-3,5-dinitro-  
benzónico,

5 amida del ácido N-[piridil-(4)-metil]-2-cloro-3,5-dinitro-ben-  
zónico,

amida del ácido N-[piridil-(4)-metil]-2-cloro-3,5-diciano-  
benzónico,

10 amida del ácido N-[piridil-(2)-metil]-3-ciano-5-nitro-benzó-  
co,

amida del ácido N-[piridil-(2)-metil]-3,5-diciano-benzónico.

La excelente eficacia antimicobacterial de las sus-  
tancias de la presente invención se puede demostrar a base de  
los siguientes ensayos in vitro e in vivo.

15 Para los ensayos in vitro se empleó como medio de  
cultivo un medio de huevo según Löwenstein-Jensen y como me-  
dio líquido semisintético caldo Difco-Tb (ligeramente modifi-  
cado: ninguna adición de albúmina, adición de 0,2 % de agar).

20 A los medios se les agregaron las sustancias acti-  
vas en grados de concentración previamente dados de 128  
mcg/cc con un factor de dilución de 2 en disminución. La in-  
yección de las probetas de cultivo se efectuó con la cepa de  
ensayo internacional Mykobacterium tuberculosis cepa H37Rv  
y con otras cepas de M.tuberculosis aisladas de material de  
25 pacientes que presentaban distintos grados de resistencia con-  
tra los agentes antituberculosos. Para limitar el espectro de  
eficacia antimicobacterial se comprobó el efecto contra las  
así llamadas "micobacterias atípicas" que se graduaron según  
el esquema usual de Runyon.

30 Los ensayos con animales se efectuaron, ante todo,



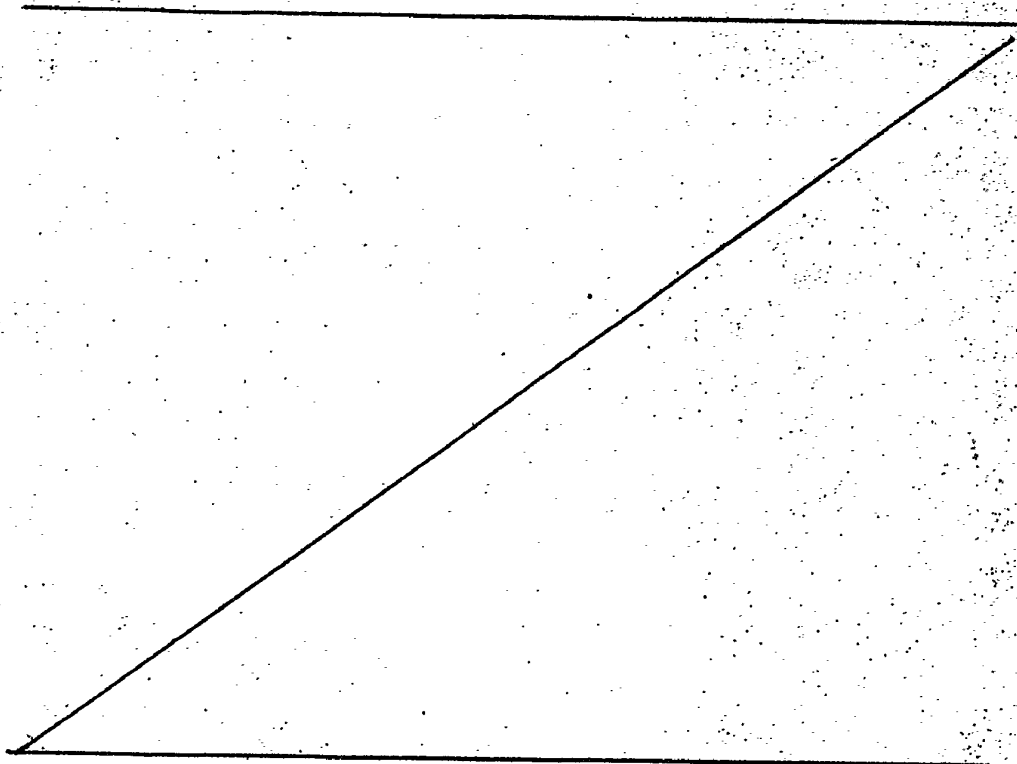
en el ratón blanco infectado con Mykobacterium tuberculosis H37Rv (cultivo CFl de Winkelmann, Kirchborchen). Después de infección intravenosa de  $10^4$ - $10^5$  unidades de gérmenes/ratón se trataron durante un período de 2 semanas (es decir, 5 veces por semana) 1 vez diaria por vía oral o bien subcutánea. En los períodos de tiempo indicados (11, 14 y 17 días después de la infección) se mataron los ratones de los grupos tratados, se sacaron los bazos y del homogenato se confeccionaron preparados standard que mediante microscopio de fluorescencia se evaluaron en su contenido en gérmenes de tuberculosis. La reducción del número de gérmenes apreciable en comparación con los grupos de control infectados, pero no tratados quimioterapéuticamente se evaluaron como expresión del efecto quimioterapéutico de la sustancia activa en cada caso. Si en el procedimiento debido al número de gérmenes muy reducido se alcanza el valor límite de la demostración microscópica da el valor de indicación una reducción de gérmenes de un 100 % como mejor valor, en forma correspondiente da un número de gérmenes de un grupo tratado, cuando es igual al del grupo de control, una reducción de un 0 %. Los valores obtenidos se han reunido en 5 grupos de evaluación y dan un índice de número de gérmenes, significando: Índice 0, corresponde a una reducción del número de gérmenes de 0-20 % = ningún efecto  
Índice 1, corresponde a la reducción del número de gérmenes de >20 - 40 % = muy ligero efecto  
Índice 2, corresponde a una reducción del número de gérmenes de >40 - 70 % = claro efecto  
Índice 3, corresponde a la reducción del número de gérmenes de >70 - 90 % = buen efecto  
Índice 4, corresponde a la reducción del número de gérmenes de >90 % = muy buen efecto.



5 Además de los ensayos con el ratón infectado con tuberculosis se efectuaron en forma análoga ensayos en cobayas. Aquí, se efectúa la determinación del número de gérmenes en el homogenato del pulmón. Los animales se infectaron subcutáneamente por vía intrainguinal con Mykobacterium tuberculosis H37Rv, a partir del 14 día después de la infección se trataron terapéuticamente durante 3 semanas, es decir, 5 veces por semana, una vez diaria. La determinación del número de gérmenes se efectuó en la cuarta, quinta, y sexta semana después de la infección.

10

15 Para la representación de la efectividad contra la tuberculosis de las nuevas amidas de ácido carboxílico se han mencionado de las sustancias activas de la presente invención algunos ejemplos como demostración del margen de potencia antimicobacterial específico en las siguientes tablas (tablas 1-3).

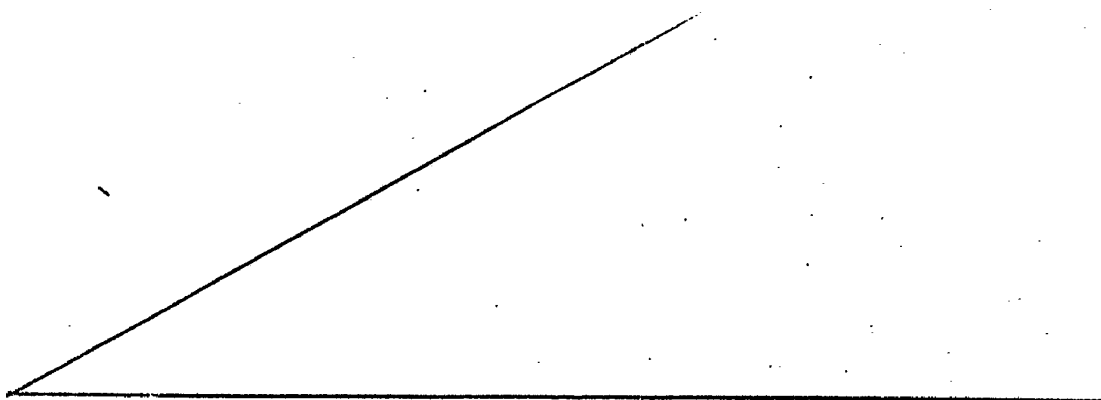




T A B L A 1.-

Efecto antituberculoso de las amidas de ácido carboxílico

Ejemplo No.	Concentración de inhibición mínima (sobre medio de huevo) en mcg/cc de medio de cultivo				Efecto in vivo		
	Cepa de ensayo de sensibilidad normal Mycobacterium tuberculosis H37Rv	Cepas de ensayo resistentes Mycobacterium tuberculosis	INH-res.	INH-TSC-res.	Indice de la reducción de los gérmenes de Tb Tb-ratón con 100 mg/kg oral      subcut.		Tb-cobaya con 30 mg/kg oral
1	1	1	1	1	4	3	4
13	32	128	128	128	3	2	4
9	2	2	2	2	1	1	4
10	1	1	1	32	2	2	3
12	32	8	8	32	2	2	3
15	1	1	1	1	3	2	3
19	2	2	2	2	2	2	-
29	2	2	2	2	4	3	-





5 Sobre el medio de huevo según Löwenstein-Jensen  
 presentan las sustancias activas de la presente invención de  
 buena eficacia antituberculosa un efecto inhibitor contra las  
 bacterias de la tuberculosis en concentraciones de 1 mcg/cc.  
 10 En el ratón infectado con tuberculosis y en la cobaya infecta  
 da con tuberculosis se aprecia bajo la terapia después de apli  
 cación oral o bien subcutánea de las sustancias de la presen  
 te invención, en dosis de hasta 100 mg/kg o bien hasta 30  
 mg/kg, una clara reducción del número de gérmenes de micobac  
 terias en el bazo y en el pulmón de los animales de ensayo.

Tabla 2

Efecto antituberculoso (MHK) en bacterias de tuberculosis  
 químicoresistentes

Ejemplo Nº	Cepas de ensayo Mycobacterium tuberculosis					
	sensibilidad normal H37Rv	INH-res.	SM-res.	PAS-res.	CS-res.	INH TSC ETH-res.
1	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	0.8
9	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.03
14	3.1	0.8	1.6	1.6	1.6	0.8
15	0.2	0.1	0.1	0.4	0.2	0.05
22	0.4	0.1	0.4	0.8	0.4	0.2
20	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
19	0.8	0.8	0.4	3.1	0.8	0.2
29	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	0.8

15 Medio de ensayo: Difco-Tb-Bouillon modificado

Concentración de inhibición mínima (MHK) en mcg/cc de caldo



de cultivo.

Las sustancias activas de la presente invención muestran contra las micobacterias que son resistentes con respecto a los distintos agentes antituberculosos una efectividad siempre igual, es decir, ninguna resistencia paralela, por lo que de esto se puede suponer un mecanismo de eficacia antituberculoso diferente al de los agentes contra la tuberculosis conocidas.

INH = Isoniazida

SM = Streptomina

PAS = Acido p-aminosalicílico

CS = Cicloserina

TSC = Tiosemicarbazona

ETH = Etionamida

res. = resistente

M = Mykobacterium

Tabla 3

Espectro de eficacia antimicobacterial (MHK)

Ejemplo No.	Cepas de ensayo Micobacterias					
	"Micobacterias M. Tuberculosis M. bovis atípicas"				Agrupación según Runyon	
	H37Rv	Ravenal	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
1	1,6	3,1	6,2	6,2	50	6,2
9	0,2	0,4	3,1	3,1	100	1,6
14	3,1	3,1	6,2	12,5	25	12,5
15	0,2	0,8	1,6	6,2	1,6	1,6
22	0,4	3,1	1,6	1,6	100	1,6
20	1,6	3,1	6,2	6,2	100	6,2
19	0,8	2,5	3,1	3,1	100	1,6
29	1,6	3,1	3,1	3,1	100	3,1



Medio de ensayo: Difco-Tb-Bouillon modificado  
Concentración de inhibición mínima (MHK) en mcg/cc de caldo  
de cultivo.

5 Las sustancias activas de la presente invención pre-  
sentan, además de su buen efecto inhibitor contra M. tubercu-  
losis un efecto antimicobacterial de magnitud aproximadamente  
igual contra M. bovis y contra así llamadas "Micobacterias  
atípicas" de los grupos según Runyon 1, 2 y 4; con respecto  
10 al grupo según Runyon 3 existe una efectividad más reducida  
y una resistencia parcial.

Las nuevas sustancias activas muestran, con reduci-  
da toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial. Estas propie-  
dades permiten su empleo como sustancias activas quimicoterá-  
péuticas en la medicina humana y veterinaria (especialmente  
15 en los animales caseros, por ejemplo, vacas).

Las sustancias activas de la presente invención tie-  
nen eficacia contra un amplio espectro de microorganismos,  
recogiéndose también las bacterias gram-negativas y gram-posi-  
tivas, los microorganismos similares a las bacterias, hongos,  
20 protozoos y virus. Como ejemplos sean mencionados:

- Micrococcaceae, tales como estafilococos;
- Lactobacteriaceae, tales como estreptococos;
- Mycobacteriaceae, tales como las bacterias de la tuberculosis;
- Enterobacteriaceae, tales como Escherichia coli, Klebsiellen;
- 25 Proteus-Bacterias;
- Pseudomonadaceae, tales como aeromonas-bacterias;
- Parvobacteriaceae, tales como Pasteurellas, Bordetella-Bacte-  
rias;
- Achromobacteriaceae, tales como alcaligenis fecalis;
- 30 Bacillaceae, tales como Bazillus subtilus;



Micoplasmas, tales como micoplasma gasilepticum;  
Hongos, tales como trichofiton y microsporon.

La enumeración de los agentes patógenos es solo como ejemplo y no se ha de considerar como limitativa.

5 De excelente eficacia 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.

10 En las sustancias activas de la presente invención no se ha podido apreciar hasta ahora ninguna resistencia paralela con respecto a los agentes contra la tuberculosis usuales en el mercado. Debido al distinto mecanismo de eficacia que aquí se aprecia se ofrecen las nuevas sustancias activas para la composición obligada en la terapia contra la tuberculosis de combinaciones de medicamentos de eficacia específicamente  
15 antituberculosa.

El espectro de eficacia de las sustancias de la presente invención comprende también las así llamadas "micobacterias atípicas" que originan micobacteriosis y que hasta ahora eran de difícil acceso en la quimioterapia.  
20

La presente invención comprende los preparados farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados contienen una o varias de las sustancias activas de la presente invención o que se componen de  
25 una o varias de las sustancias activas de la presente invención así como a procedimientos para la obtención de estos preparados.

A la presente invención pertenecen también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. Esto signi-  
30



fica que las preparaciones se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales o una mitad, una tercera o una cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferiblemente la cantidad de sustancia activa que se aplica en una sola administración y que corresponde usualmente o una dosis diaria entera, a la mitad, a una tercera o a una cuarta parte de una dosis diaria.

Bajo sustancias de vehículo atóxicas inertes farmacéuticamente apropiadas, se entienden diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, sustancias de relleno y sustancias auxiliares de formulación de cualquier tipo.

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas, además de las usuales sustancias de vehículo, tales como (a) rellenos y diluyentes, por ejemplo, almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) agentes de rociamiento, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de disolución, por ejemplo, parafina, y (f) agentes aceleradores de resorción, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternarios, (g) agentes mojantes, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de absorción, por ejemplo, caolina y bentonita, e (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio o de magnesio y po-



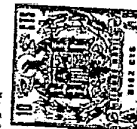
lietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

5 Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granu-  
lados pueden proveerse de los usuales revestimientos y envol-  
turas que eventualmente contienen agentes opaquizantes y pue-  
den ser también de una composición tal que ceden la sustancia  
activa o las sustancias activas tan sólo o preferiblemente en  
una determinada parte del tracto intestinal, eventualmente en  
10 forma retardada, pudiendo emplearse como masas de embutido,  
por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas, even-  
tualmente con una o varias de las sustancias de vehículo arri-  
ba indicadas, pueden presentarse también en forma de microcáps-  
sulas.

15 Los supositorios pueden contener, además de la sus-  
tancia activa o de las sustancias activas, las usuales sus-  
tancias de vehículo solubles o insolubles en agua, por ejem-  
plo, polietilenglicoles; grasas, por ejemplo, manteca de ca-  
cao, y ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo, al-  
20 cohol con 14 átomos de carbono, ácido graso con 16 átomos de  
carbono) o mezclas de estas sustancias.

Las soluciones y emulsiones pueden contener, además  
de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usua-  
les sustancias de vehículo, tales como disolventes, agentes  
25 solubilizantes y emulsivos, por ejemplo, agua, alcohol etili-  
co, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de eti-  
lo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol,  
1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, particularmente  
aceite de semillas de algodón, aceite de maní, aceite de gér-  
30 menes de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de



sésamo, glicerina, glicerina de formal (metilal), alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán o mezclas de estas sustancias.

5 Para la administración parenteral, las soluciones y emulsiones pueden presentarse también en forma estéril e isotónica con la sangre.

10 Las suspensiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbita y sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

15 Las citadas fórmulas de preparados pueden contener también colorantes, agentes conservadores, así como aditivos que mejoran el olor y el gusto, por ejemplo, aceite de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

20 Los compuestos terapéuticamente eficaces deben estar presentes en los preparados farmacéuticos arriba citados, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5 %, de preferencia, aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

25 Los preparados farmacéuticos arriba citados pueden contener, además de los compuestos activos de la presente invención, también otras sustancias activas farmacéuticas.

30 La producción de los preparados farmacéuticos arriba citados es efectuada en forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, por mezclamiento de la sustancia activa o de las sustancias activas con la sustancia o las sustancias



de vehículo.

5 La presente invención comprende también el empleo de las sustancias activas así como de los preparados que contienen una o varias de las sustancias activas de la presente invención en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

10 Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos se pueden aplicar por vía oral, parenteral, por ejemplo, como infusión, local y rectalmente, preferentemente por vía oral.

15 Por lo general, ha demostrado ser conveniente, tanto en la medicina humana como veterinaria, emplear el o los compuestos activos de la presente invención en cantidades totales de aproximadamente 20 hasta 200, preferentemente 30 a 100 mg/kg de peso corporal por cada 24 horas, en caso dado en forma de varias administraciones individuales para lograr los resultados deseados. Una dosis individual contiene el o las sustancias activas de la presente invención, preferentemente en cantidades de aproximadamente 6,5 hasta unos 60, especialmente 10 a 33 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, pudiera ser necesario apartarse de las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y gravedad de la enfermedad, de la clase de la preparación y de la aplicación del medicamento, así como del período o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, pueden ser suficientes cantidades menores a las arriba mencionadas, mientras que en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba indicada. La fijación de la dosificación óptima necesaria en cada caso y la clase de la aplicación de

20

25

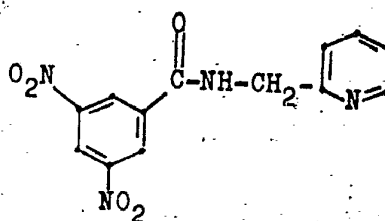
30



las sustancias activas pueden ser efectuada por el especialista a base de sus conocimientos profesionales.

El procedimiento de la presente invención se explica a base de los siguientes ejemplos:

5 Ejemplo 1

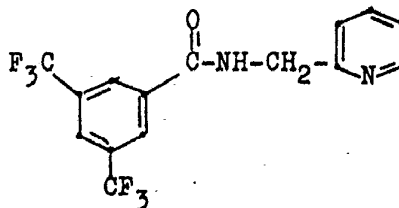


Una solución de 25 g de  $\alpha$ -aminometilpiridina, 30 cc de trietilamina y 100 cc de tolueno se mezcla a 15-20°C (baño de hielo) en el plazo de 10 minutos con una solución de 46 g de cloruro 3,5-dinitrobenzofílico en 200 cc de tolueno. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 400 cc de solución semiconcentrada de carbonato sódico y 400 cc de éter de petróleo, se sigue agitando durante otra hora y se separa por succión con mucha agua. Después de secar se obtienen 42 g (70 % de la teoría) de amida del ácido N-piridil-(2)-metil-3,5-dinitro-benzóico del punto de fusión 172-173°C.

Al trabajar con el preparado sin la adición de trietilamina y solución de carbonato sódico en la forma indicada se obtiene, en un rendimiento del 75 % de la teoría, el hidrocloreuro de la amida del ácido N-piridil-(2)-metil-3,5-dinitro-benzóico con un punto de fusión de 226-227°C.

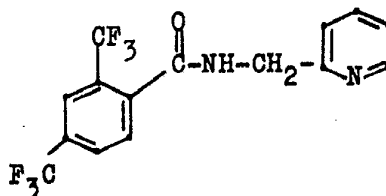


Ejemplo 2



Una solución de 5,64 g de ácido 3,5-bis-trifluormetil-  
benzónico en 50 cc de tolueno se mezcla con 4,4 g de dicitclo-  
5 hexilcarbodiimida. A continuación, se agregan 2,4 g de -ami-  
nometilpiridina, se agita durante 20 horas a 25°C y se separa  
por succión de la dicitclohexilúrea precipitada. La lejía ma-  
dre se concentra por evaporación y el residuo se recristali-  
na en tolueno. De esta manera se obtienen 6,2 g (86 % de la  
10 teoría) de amida del ácido N-[piridil-(2)-metil]-3,5-bis(tri-  
flúormetil)-benzónico del p.f. 123-124°C.

Ejemplo 3

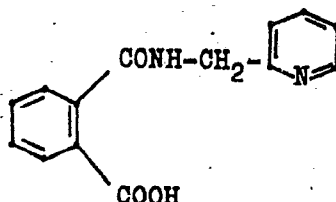


35 5,4 g de 2,4-bis-trifluórometil-benzoato de metilo  
y 2,5 g de 2-aminometilpiridina se calientan durante 6 horas  
a 160-180°C. Después de enfriar se recristaliza en tolueno.  
De esta manera se obtienen 4,2 g ( 64 % de la teoría) de ami-  
da del ácido N-[piridil-(2)-metil]-2,4-bis(trifluórometil)-



benzónico del p.f. 112-113°C.

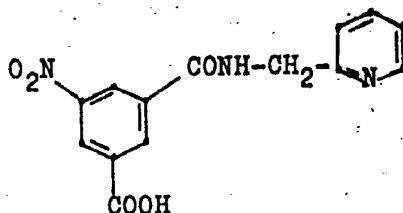
Ejemplo 4



5 Una solución de 25 g de  $\alpha$ -aminometilpiridina en 50 cc de tolueno se mezcla con una solución de 35 g de anhídrido de ácido ftálico en 150 cc de dioxano. Enfriando con hielo se mantiene la temperatura por debajo de 35°C. Después de unas 2 horas se separa por succión el precipitado formado. Se obtienen 59 g (92 % de la teoría) de amida del ácido N-[piridil-(2)-metil]-2-carboxi-benzónico del p.f. 140-142°C.

10

Ejemplo 5

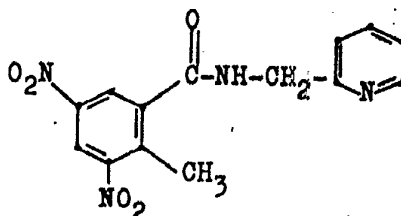


15 12,6 g de amida del ácido N-[piridil-(2)-metil]-3-metoxicarbonil-5-nitro-benzónico se disuelven en 150 cc de metanol y 150 cc de acetona. La mezcla se mezcla con 25 cc de NaOH 2-n, se deja reposar durante un día a 25°C, se concentra, el precipitado se disuelve en agua y se acidifica obteniéndose



se 9,2 g (78 % de la teoría) de amida del ácido N- $\sqrt{\text{piridil}}$ - $\sqrt{\text{(2)-metil}}$ -5-nitro-isoftálico.

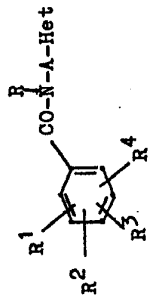
Ejemplo 6



5                    4,34 g (0,01 mol) de anhídrido de ácido 2-metil-3,5-  
dinitro-benzóico (obtenido en la reacción de ácido 2-metil-  
3,5-dinitro-benzóico con cloruro tionílico como producto se-  
cundario del punto de fusión 245<sup>o</sup>C) y 1,08 g (0,01 mol) de  
2-aminometilpiridina se calientan en 25 cc de etanol durante  
10 15 minutos hasta hervir. De la solución clara cristaliza al  
enfriar la amida del ácido N- $\sqrt{\text{piridil}}$ - $\sqrt{\text{(2)-metil}}$ -3,5-dinitro-  
2-metil-benzóico. Después de separar por succión, lavar con  
solución de carbonato sódico y recrystalizar en etanol, as-  
ciende el rendimiento a 2,5 g (83 % de la teoría), p.f. 151-  
15 152<sup>o</sup>C.

Las ulteriores amidas de ácido carboxílico (ejemplo  
7-55 de la tabla 4 a continuación) se obtienen análogo al ejem-  
plo 1, es decir, con trietilamina como base ligadora de ácido  
en tolueno. La elaboración se efectúa con solución de carbona-  
20 to sódico (A) o con agua (B).

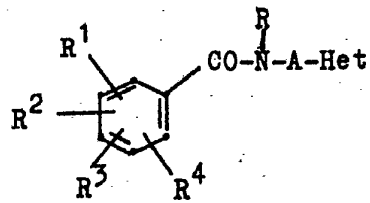
T a b l e 4



ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Elaboración	Rendimiento (% de la teoría)	P.f. (°C)
7		3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	74	102-4
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	43	97-8
9	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	81	258-60
10	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		B	98	127-9
11	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	63	151-3
12	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	80	193-4
13	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	69	177-9
14	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	54	160-1
15	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	99	208-209
16	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		A	55	156-8



T a b l a 4



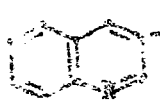









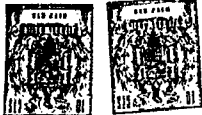
Ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het
7	-CH <sub>2</sub> -	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
9	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
10	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
11	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
12	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
13	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
14	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
15	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
16	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH-   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	

CH<sub>3</sub>

36



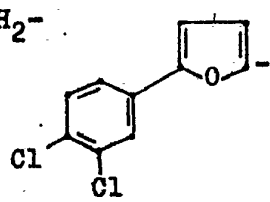

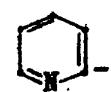
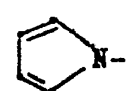
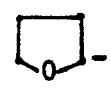

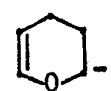

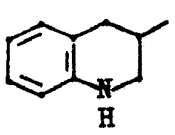
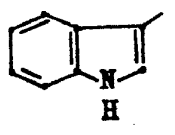
Het	Elaboración	Rendi miento (% de la teoría)	p.f. (°C)
	B	74	102-4
	A	43	97-8
	A	81	258-60
	B	98	127-9
	A	63	151-3
	A	80	193-4
	A	69	177-9
	A	54	160-1
	B	99	208-209
	A	55	156-8

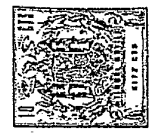


T a b l a 4 (Continuación)

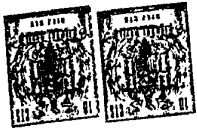
Ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Elaboración	Rendi- miento (% de la teoría)	p.f. (°C)
17	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	57	159-61
18		3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	56	122-4
19	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		B	69	90-2
20	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	71	124-6
21	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		B	58	105-7
22	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	86	113-5
23	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H			B	63	165-7
24	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	61	238
25	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		A	66	253-5

T a b l a 4 (Continuación)

Ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Elab.
17	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
18		3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
19	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		
20	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
21	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		
22	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
23	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{matrix}$		
24	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
25	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		



Elaboración	Rendimiento (% de la teoría)	p.f. (°C)
B	57	159-61
B	56	122-4
B	69	90-2
B	71	124-6
B	58	105-7
B	86	113-5
B	63	165-7
B	61	238
A	66	253-5



38

T a b l a 4 (continuación)

Ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Elaboración	Rendi- miento (% de la teoría)	p.f. de la (°C)
26	CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	53	81-3
27	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	81	258-60
28	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		B	70	240-3
29	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH-   CH <sub>3</sub>		R	84	134-5
30	H	2-NO <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	84	187-8
31	H	3-NO <sub>2</sub>	5-COOCH <sub>3</sub>	H	H	H H -CH <sub>2</sub> -		B <sup>1)</sup>	79	136-8
32	H	3-NO <sub>2</sub>	5-CO-NH-CH <sub>2</sub> - 	H	H	H H -CH <sub>2</sub> -		A	62	163-5
33	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	6-Cl	H	H -CH <sub>2</sub> -		A	96	150
34	H	3-NO <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	H	H H -CH <sub>2</sub> -		A	85	140-2
35	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	2-Cl	6-Cl	-CH <sub>2</sub> -		B	74	199-200

Tabla 4 (continuación)

Ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het
26	CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
27	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
28	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
29	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H		
30	H	2-NO <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
31	H	3-NO <sub>2</sub>	5-COOCH <sub>3</sub>		H H	-CH <sub>2</sub> -	
32	H	3-NO <sub>2</sub>	5-CONH-CH <sub>2</sub> -		H H	-CH <sub>2</sub> -	
33	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>		6-Cl H	-CH <sub>2</sub> -	
34	H	3-NO <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>		H H	-CH <sub>2</sub> -	
35	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>		2-Cl 6-Cl	-CH <sub>2</sub> -	

ón)

38



Elaboración	Rendimiento (% de la teoría)	p.f. (°C)
-------------	------------------------------------	--------------

B	53	81-3
---	----	------

A	81	258-60
---	----	--------

B	70	240-3
---	----	-------

B	84	134-5
---	----	-------

A	84	187-8
---	----	-------

B <sup>1)</sup>	79	136-8
-----------------	----	-------

A	62	163-5
---	----	-------

A	96	150
---	----	-----

A	85	140-2
---	----	-------

B	74	199-200
---	----	---------



39

T a b l a 4 (continuación)




















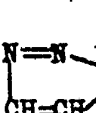
Ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Elaboración	Rendi- miento (% de la p.f. teoría) (°C)
36	H	3-NO <sub>2</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -		A	47 111-3
37	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	71 88-90
38	H	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	87 55-57
39	H	2-NO <sub>2</sub>	H	H	3-Cl	-CH <sub>2</sub> -		A	66 157-8
40	H	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	93 127-9
41	H	4-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	71 104-6
42	H	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		B	69 96-8
43	H	3-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	H	H	6-Cl	-CH <sub>2</sub> -		B	51 167-8
44	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	5-Br	-CH <sub>2</sub> -		A	73 163-5
45	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		A	59 238-40

Tabla 4 (continuación)

Ejemplo Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Ele
36	H	3-NO <sub>2</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	-CH <sub>2</sub> -		
37	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
38	H	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
39	H	2-NO <sub>2</sub>	H	H	3-Cl	-CH <sub>2</sub> -		
40	H	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
41	H	4-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
42	H	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
43	H	3-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	H	H	6-Cl	-CH <sub>2</sub> -		
44	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	5-Br	-CH <sub>2</sub> -		
45	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		

ón)

39



Elaboración      Rendi-  
                         miento  
                         (% de la P.f.  
                         teoría) (°C)

A	47	111-3
A	71	88-90
A	87	55-57
A	66	157-8
A	93	127-9
A	71	104-6
B	69	96-8
B	51	167-8
A	73	163-5
A	59	238-40

H-









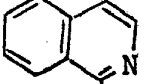
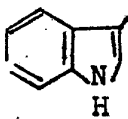
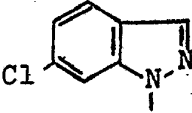
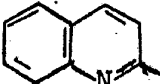
40 →

T a b l a 4 (continuación)

Ejemplo No.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Elaboración	Rendimiento (% de la teoría)	p.f. (°C)
46	H	3-CN	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	69	181-3
47	H	3-COOCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	84	111-3
48	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -		A	56	160-2
49	H	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	49	70-2
50	H	3-CN	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	68	158-159°
51	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	35	196-197°
52	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	45	206-207°
53	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	51	249°
54	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl		A	80%	186-188°
55	H	3-CN	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A	68°	114-115°

El cloruro de ácido empleado en el ejemplo 31 es conocido por la literatura [J. Med. Chem. 6, 24, (1963)]

T a b l a 4 (continuación)

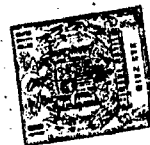
Ejemplo No.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	Het	Elabor
46	H	3-CN	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A
47	H	3-COOCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		A
48	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	4-Cl	-CH <sub>2</sub> -		
49	H	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
50	H	3-CN	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
51	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
52	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
53	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -		
54	H	3-NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		
55	H	3-CN	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -		

El cloruro de ácido empleado en el ejemplo 31 es conocido por la literatura [*J. Med. Chem.* 6, 24, (1963)]

40 →



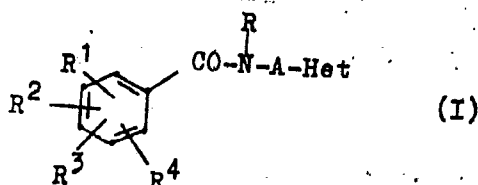
Elaboración	Rendi- miento (% de la teoría)	p.f. (°C)
A	69	181-3
A	84	111-3
A	56	160-2
A	49	70-2
A	68	158-159°
A	35	196-197°
A	45	206-207°
A	51	249°
A	80%	186-188°
A	68°	114-115°



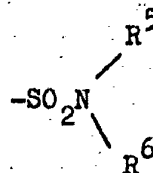
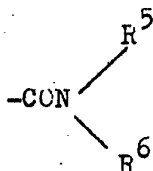
NOTA .-

5            Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-  
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren  
su principio fundamental; también se hace constar que el in-  
veto corresponde a una solicitud de patente presentada en  
Alemania, bajo el número P 24 28 673.5, de fecha de 14 de ju-  
nio de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que  
10            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 CARBOXILI-  
CO; caracterizándose por lo siguiente:

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



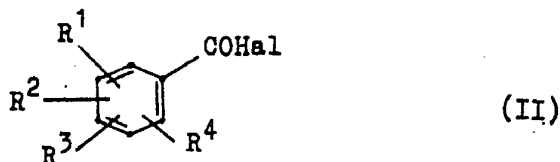
20            donde R significa hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o hete-  
rocicloalquilo; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y significan  
nitro, ciano, trifluórometilo, alquilsulfonilo, carboxi, alco-  
xicarbonilo, o restos de las fórmulas



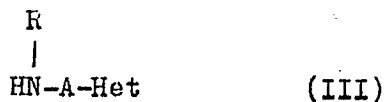


5 donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo, o los restos de fórmula R<sup>7</sup>-CO-, donde R<sup>7</sup> significa alquilo o arilo, y donde uno de los restos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede significar además hidrógeno; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o distintos y significan hidrógeno, halógeno o alquilo; A significa alquileno de cadena recta, en caso dado sustituido por alquilo, aralquilo, arilo o piridilo; y Het significa un resto heterocíclico, en caso dado sustituido por halógeno, alquilo, alcoxi o arilo, y las sales, caracterizado porque

10 a) haluros de ácido de fórmula

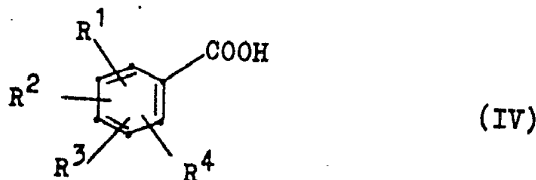


15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados y Hal representa cloro o bromo, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general



donde R, A y Het tienen los significados arriba indicados, en caso dado en presencia de aceptores de ácido, o

b) ácidos carboxílicos de fórmula

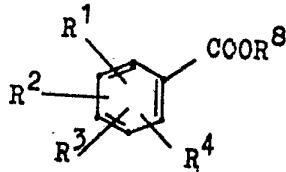


20  
*[Handwritten signature]*



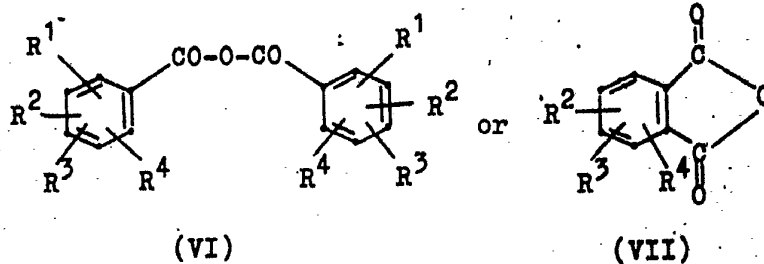
donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III en presencia de agentes disociadores de agua, o

c) ésteres de ácido carboxílico de fórmula



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados y  $R^8$  significa alquilo o arilo, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III bajo disociación de  $R^8OH$ , o

d) anhídridos de las fórmulas



15

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III y, en caso dado, a continuación, los grupos alcoxycarbonilo se transforman en grupos carboxi o aminocarbonilo y los compuestos obtenidos de esta manera se transforman, en caso dado, en sus sales.

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



en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 JUN 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MOYER  
p. p. Firmado: L. Gorta Fernández