



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 44 9 83 6	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 15 JUL. 1976	

Case LEG/eb-242

PATENTE DE INVENCION

(40) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 25448 A/75	16 Julio 1975	Italia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07c	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO HENZOICO TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS"

(71) SOLICITANTE (S) RECORDATI S.A. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Corso S. Gottardo, 54 Chiasso (Suiza)
--

(72) INVENTOR (ES) Dr. Enrico Sianesi - Dr. Giuseppe Bonola - Prof. Ivo Setnikar - Dr. M.J. Magistretti.
--

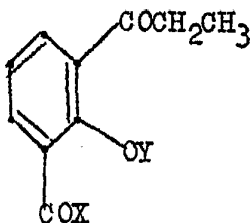
(73) TITULAR (ES) RECORDATI S.A. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY

(74) REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

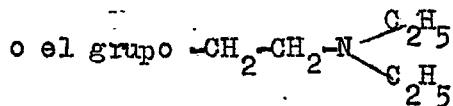
La presente invención se refiere a unos nuevos derivados del ácido benzoico substituido en las posiciones 2 y 3 del núcleo y que poseen la fórmula general:

5.



en la cual Y representa hidrógeno (excepto cuando X=OH)

10.



y X representa OH (excepto cuando Y=H) o NH_2 o bien un grupo anilino no substituido o substituido por un átomo de Cl o por un grupo etoxi

15.

y, para los compuestos que tengan un átomo de nitrógeno básico, sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos aceptables farmacológicamente, así como las sales de amonio cuaternario y las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, para los compuestos en los que X represente un OH.

20.

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales farmacológicamente aceptables, están dotados con actividad antianafiláctica, muy notable en algunos de ellos y que se pueden utilizar ventajosamente para combatir el asma y alergias alimenticias del hombre.

25.

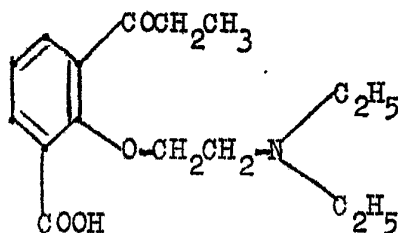
A fin de apreciar cuantitativamente la actividad antianafiláctica, se han realizado unos ensayos comparati-

vos de estos compuestos con cromoglicato sódico que es el antialérgico más conocidos hoy día y el más utilizado en la terapéutica humana.

5. Se ha de señalar también que algunos productos de fórmula I ya son solubles en agua, mientras que los que poseen un grupo salificable, pasan a ser solubles después de salificar: sin embargo, se pueden obtener soluciones inyectables partiendo de estas sales. Asimismo es preciso subrayar que estos compuestos mantienen su actividad aunque sean administrados por vía bucal, representando esto una notable ventaja respecto al cromoglicato que es inactivo cuando se adminsitra por vía oral.

10. El compuesto más activo es el ácido 2-dietilaminoetoxi-3-propionil-benzoico de fórmula

15.



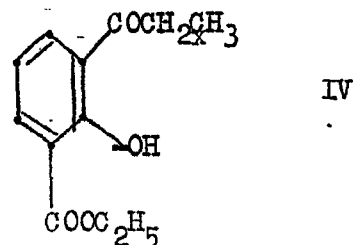
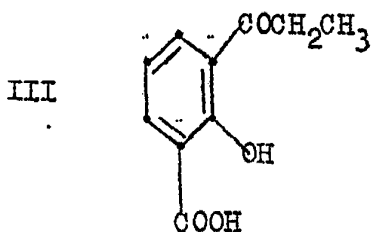
II

20.

con el cual se han preparado comprimidos, ampollas y aerosoles.

25.

Los productos iniciales para preparar los compuestos de fórmula I son el ácido 2-hidroxi-3-propionilbenzoico (o ácido 3-propionilsalicílico) y su éster etílico que se describieron en la patente americana 3.770.802, patentes austríacas 302.280 y 311.343 y patente británica 1.343.118, etc.) que corresponden a las fórmulas;



5. Los procedimientos empleados para la preparación de compuestos de fórmula I son procedimientos análogos.

10. Así, para preparar los productos en los que \underline{X} es un grupo amínico, se hace reaccionar el ácido 3-propionilsalicílico de fórmula III o bien uno de sus derivados funcionales, como el cloruro, en un disolvente anhidro (por ejemplo cloroformo o benceno) con amoníaco o la amina correspondiente, después de lo cual la amida así formada, si se desea, se trata con dietilaminoetilcloruro en un disolvente cetónico y en presencia de un aceptor de ácido (verbigracia K_2CO_3).

15. Para preparar, en cambio, los compuestos en los que \underline{X} es OH, se eterifica en primer lugar el éster etílico del ácido 3-propionilsalicílico de fórmula IV con el cloruro de dietilaminoetanol, tal como se ha descrito antes, descomponiéndose posteriormente el enlace éster mediante una hidrólisis con la ayuda de un ácido mineral o de un hidróxido alcalino-térreo (como hidróxido bórico).

20. Se emplean procedimientos conocidos para preparar las sales de adición de ácido y las sales de amonio cuaternario de los compuestos de fórmula I que poseen un átomo de nitrógeno básico y para preparar las sales alcalinas y alcalino-térreas de estos compuestos de fórmula I en los cuales $\underline{X} = OH$.

25.

Los procedimientos de preparación mencionados se describen detalladamente en los ejemplos siguientes. Los ejemplos señalados con una letra mayúscula se refieren a los productos iniciales, los que se señalan con un número se refieren a los productos de fórmula general I.

5.

E J E M P L O S

EJEMPLO A: ácido 2-hidroxi-3-propionilbenzoico o ácido 3-propionilsalicílico (fórmula III).

Se prepara este compuesto por oxidación del aldehído correspondiente por medio de una fusión alcalina, de conformidad con el método descrito en la patente americana 3.770.802.

5.

EJEMPLO B: 2-hidroxi-3-propionilbenzoato de etilo ó 3-propionilsalicilato de etilo (fórmula IV).

15.

Se prepara este producto por esterificación del ácido 3-propionilsalicílico de conformidad con el método descrito en la patente americana 3.770.802.

EJEMPLO 1: 3-propionilsalicilamida (fórmula I : $\underline{X} = \text{NH}_2$; $\underline{Y} = \text{H}$).

20.

Se calienta a baño-maría la mezcla de 3,88 g de ácido 3-propionilsalicílico (ej. A), 16 ml de tolueno anhidro y 3,39 g de cloruro de tionilo, hasta que cese el desprendimiento de gas (1,5 - 2,0 h) y se deja en lugar frío durante una noche. Se recoge el sólido cristalizado, se lava con algo de tolueno y se seca al vacío a temperatura ordinaria sobre cloruro cálcico ; se obtienen de esta manera 3,48 g de cloruro de 3-propionilsaliciloilo en forma de sólido amarillo que funde a 110°C aproximadamente (en tubo sellado).

25.

Se hace burbujear durante 20 min. una corriente de amoníaco gaseoso seco a través de una solución de 2,12 g de cloruro de 3-propionilsaliciloilo en 100 ml de cloroformo anhidro, protegiendo la solución de la humedad.

5. Se extrae con agua el producto de la solución clorofórmica, acidificándose seguidamente con ácido clorhídrico concentrado.

10. Una vez que han transcurrido dos horas de reposo en frío, se recoge el sólido precipitado que después se cristaliza a partir del metanol; rendimiento 1,1 g; p.f. 180-82°C.

Análisis del $C_{10}H_{11}NO_3$	C%	H%	N%
Calculado	62,17	5,74	7,25
Hallado	62,27	5,72	7,25

15. EJEMPLO 2 : 2-hidroxi-3-propionil (4-etoxifenil)-benzamida.



20. Se vierte lentamente la solución de 2,38 g de p-fenetidina en 10 ml de cloroformo sobre la solución de 2,12 g de 2-hidroxi-3-propionilbenzoilcloruro (ver ej. 1) en 50 ml de cloroformo anhidro, con agitación y enfriando sobre hielo.

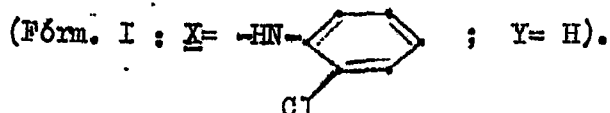
25. Se deja la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 20 h., se lava con HCl 2N, $NaHCO_3$ en solución acuosa y con agua. se seca con Na_2SO_4 anhidro, se trata con carbón y, finalmente, se evapora al vacío después de filtrar.

El residuo amarillo obtenido de esta marca se

cristaliza con etanol al 95% : 1,97 g; p.f. 123-25°C.

Análisis del $C_{18}H_{19}NO_4$	C%	H%	N%	$OC_2H_5\%$
calculado	69,0	6,11	4,47	14,38
hallado	69,24	6,15	4,86	14,56

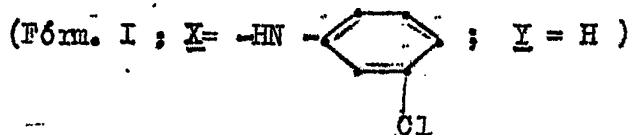
5. EJEMPLO 3 : 2-hidroxi-3-propionil (o-clorofenil) benzamida



10. Puede prepararse por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2. Producto sólido amarillo : p.f. 166-67°C.

Análisis del $C_{16}H_{14}ClNO_3$	C%	H%	N%	Cl%
calculado	63,27	4,65	4,61	11,67
hallado	63,57	4,32	4,82	11,54

15. EJEMPLO 4 : 2-hidroxi-3-propionil (m-clorofenil) benzamida



20. Puede prepararse por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2. Producto sólido amarillo claro, p.f. 159-61°C.

Análisis del $C_{16}H_{14}ClNO_3$	C%	H%	N%	Cl%
calculado	63,27	4,65	4,61	11,67
hallado	63,41	4,62	4,87	11,64

25. EJEMPLO 5 : 2-hidroxi-3-propionil (p-clorofenil) benzamida

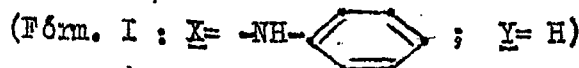


Puede prepararse por el mismo procedimiento descrito en el ej. 2. Producto sólido amarillo p.f. 177-178°C

5.

Análisis del $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$	C%	H%	N%	Cl%
calculado	63,27	4,64	4,61	11,67
hallado	63,29	4,40	4,60	11,66

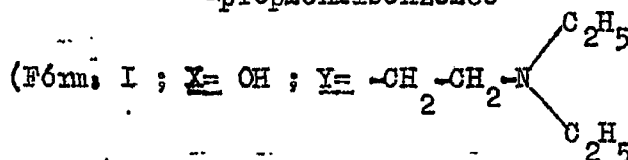
EJEMPLO 6 : 2-hidroxi-3-propionil fenilbenzamida




10. Puede prepararse por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2. Cristales amarillos pf. 136-37°C.

Análisis del $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	C%	H%	N%
calculado	71,36	5,62	5,20
hallado	71,55	5,39	5,25

15. EJEMPLO 7 : Acido 2(beta-dietilamino)etoxi-3-propionilbenzoico



Compuesto I ; Clorhidrato del éster etílico, del ácido 2(beta-dietilamino)etoxi-3-propionilbenzoico

20. (Fórm. I : $\underline{X} = \text{-OC}_2\text{H}_5$; $\underline{Y} = \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 

25. Se añaden 1,66 g de K_2CO_3 anhidro a una solución de 2,22 g de 3-propionilsalicilato de etilo (ej. B) en 15 ml de metiletilcetona anhidra y se calienta la mezcla a reflujo con agitación durante unos 15 minutos. Se forma un sólido amarillo voluminoso. Entonces se adicionan 1,63 g de dietil-

- aminoetil-cloruro y se calienta a reflujo durante una hora más (el sólido voluminoso amarillo desaparece cuando han transcurrido 45 minutos y se forma un sólido blanco pesado). Se filtra el sólido, se evapora el disolvente bajo vacío y el residuo oleoso se disuelve en éter etílico. Se lava la solución etérea varias veces con agua y, finalmente, se evapora. El residuo oleoso amarillo pálido es disuelto en 5 ml de HCl 4N enfriado y se extrae la solución con 5 + 5 ml de cloroformo. Se seca la solución clorofórmica (Na_2SO_4) y se evapora al vacío; se trata el residuo con 30 ml de benceno anhidro y se evapora bajo vacío la solución obtenida. El residuo oleoso, tratado con éter anhidro, solidifica lentamente. Se decanta el éter y se seca el sólido al vacío sobre KOH; se obtienen 2,46 g del producto I: p.f. 82-85°C, por cristalización en acetato de etilo.

Análisis del $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$	C%	H%	N%	Cl
calculado	60,41	7,89	3,91	9,91
hallado	60,25	7,73	3,99	10,03

- A) Se calienta a reflujo durante 6 h. la solución de 30 g de 2(beta-dietilaminoetoxi)-3-propionilbenzoato de etilo (Compuesto I) en 150 ml de HCl 2N, mientras se separa lentamente por destilación el etanol formado y se mantiene poco más o menos constante el volumen de la solución mediante varias ediciones de agua. Se evapora la solución al vacío y se coloca el residuo sólido bajo vacío en presencia de NaOH para eliminar el exceso de HCl. Se obtienen así 27 g de un producto de color rosa constituido por el clorhidrato del producto deseado que proporciona, por medio de una cristalización en acetona, (200 ml), 25 g de un

sólido blanco que se seca durante 8 h a la temperatura ambiente y a 0,4 mm de Hg sobre NaOH. P.f. 111^o-13^oC.

Análisis del $C_{16}H_{23}NO_4 \cdot HCl$	C%	H%	N%	Cl%
calculado	58,27	7,33	4,25	10,75
hallado	58,44	7,41	4,24	10,75

5.

B) Se vierte muy lentamente la solución de 10 g de clorhidrato (ver ej. precedente) en 80 ml de agua, a través de una columna (\varnothing 2,5 cm) que contiene 25 g de RELITE M G1 de forma básica que se lava seguidamente con 60 ml de agua. El líquido que contiene todavía trazas de ión cloro, se pasa a través de una columna (\varnothing 1 cm) la cual encierra 7 g de RELITE M G¹ de forma básica, lavándose finalmente con 20 ml de agua. Se evapora al vacío (temperatura del baño 45^oC aproximadamente) la solución recogida (líquido eluido y lavado), carente de ión cloro, y el residuo 9,3 g se cristaliza, tal como se ha indicado en C. Rendimiento: 8,2 g (85%). P.f. 103-05^oC (producto unitario para cromatografía en capa fina).

10.

15.

Análisis del $C_{16}H_{23}NO_4 \cdot H_2O$	C%	H%	N%	N ₂ O%
calculado	61,22	8,09	4,50	5,79
hallado	61,75	8,16	4,29	5,60

20.

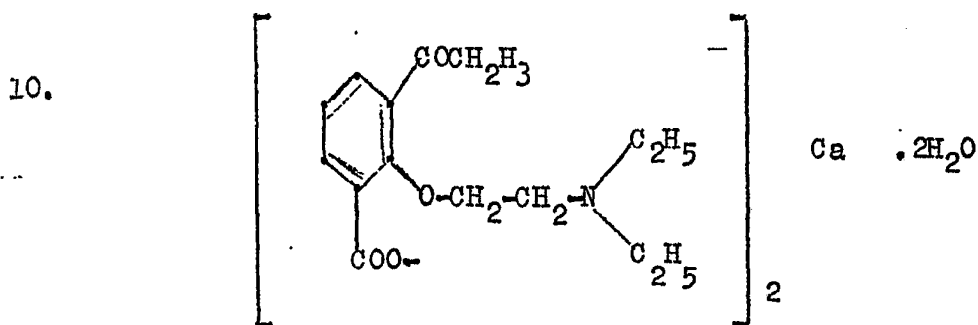
C) Se introducen 249 g de $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ y 1860 ml de agua (la solución no es total) en un matraz de 6 l de tres bocas provisto de agitador, termómetro y protección para el CO_2 . Se añade a la suspensión, rápidamente y bajo agitación, una solución de 371 g de 2-(dietilaminoetoxi)-3-propionilbenzoato de etilo en 930 ml de metanol, manteniéndose la temperatura inferior a 21^oC. (El 2(beta-dietilaminoetoxi)-3-propionato de etilo se obtiene mediante la adición

25.

- de un exceso de K_2CO_3 a una solución acuosa del Compuesto I, separación del aceite obtenido, extracción de mezcla acuosa con un disolvente y evaporación de dicho disolvente). Se agita la mezcla a la temperatura ambiente (20-24°C),
5. una vez terminada la adición: transcurridas de 4 a 5 horas se disuelve la base y las 6-7 horas totales se termina la reacción. Se filtra la solución que contiene todavía una cantidad muy pequeña de sólido amarillo en suspensión y el bario es precipitado mediante un tratamiento con
10. una corriente enérgica de CO_2 hasta que desaparezca la reacción alcalina (después de 30-35 min. el pH es aproximadamente 7). Se filtra bajo vacío el carbonato básico precipitado, después de haberse añadido a la mezcla 40 g de carbón a fin de facilitar la filtración: se vierte lentamente el filtrado que es ligeramente turbio, en una columna
15. (\varnothing 4 cm) que contiene 370 ml de RELITE CC de forma amoniacal, lavándose después la resina con 400 ml de agua. Se evapora al vacío la solución limpia que se obtiene (temperatura del baño 45°C). El residuo sólido (340 g) se disuelve
20. en 680 ml de etanol del 95%, manteniéndose 3-5 min. en un baño calentado a 45°C y se diluye la solución con 1350 ml de acetato de etilo, se trata con carbón, se filtra y diluye de nuevo con 6150 ml de acetato de etilo. Después de permanecer en reposo a la temperatura ambiente, el producto empieza a cristalizar y se recoge después de pasar
25. una noche a 5°C y enfriarse posteriormente en una mezcla de hielo-sal durante una hora: 270 g de p.f. 103-05°C (en tubo soldado). Se evaporan las aguas madres de cristalización bajo vacío (temperatura del baño alrededor de los 45°C)

5. y el residuo sólido se recristaliza de la misma manera que se ha descrito anteriormente ; se obtienen 30 g más del producto de p.f. 103-105°C. Se secan a la vez las dos porciones obtenidas durante 8 horas a la temperatura ambiente y a 0,4 mm de Hg y, seguidamente, se dejan al aire durante 24 h. El rendimiento total es de 300 g.

EJEMPLO 8 : 2(beta-dietilamino)etoxi-3-propionilbenzoato de calcio dihidrato.



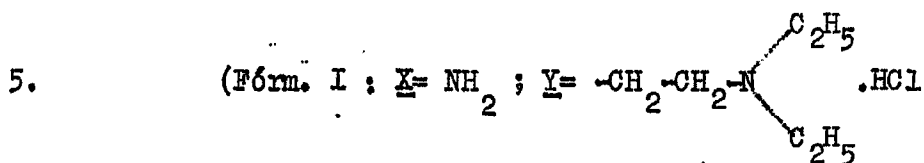
15. Se añaden 0,37 g de hidróxido cálcico a la solución de 3,11 g de ácido 2(beta-dietilaminoetoxi)-3-propionilbenzoico 1 H₂O (ver el el. precedente) en 30 ml de agua. Se obtiene una solución turbia al poco rato, que se filtra por papel y se evapora al baño-maría (temperatura del
20. baño no superior a 40°C). Se cristaliza el residuo sólido (3,44 g) con metanol-éter etílico, secándose después el producto al vacío a 50°C y dejándolo al aire : se obtienen de esta manera 2,1 g de la sal cálcica dihidratada del ácido 2(beta-dietilamino)etoxi-3-propionilbenzoico. Punto de fusión
25. 157-58°C (después de un cambio alrededor de los 95°C).

Análisis del C₃₂H₄₄N₂O₈Ca. 2H₂O

	C%	H%	N%	Ca%	H ₂ O%
calculado	58,16	7,32	4,24	6,06	5,58

hallado 58,14 7,15 4,30 5,98 5,36

EJEMPLO 9 : Clorhidrato de 2(beta-dietilamino) etoxi-3-propionil-benzamida

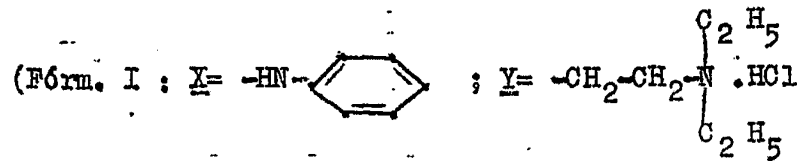


Se añaden con agitación 1,66 g de K_2CO_3 en polvo fino a la solución de 1,93 g de 3-propionilsalicilamida (eje. 1) en 50 ml de metiletilcetona anhidra y seguidamente se calienta a reflujo durante 15 minutos. Se adiciona una solución de 2,44 g de dietilaminoetilcloruro en 30 ml de metiletilcetona anhidra y se calienta otra vez a reflujo durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccional a la temperatura ambiente, se filtra el sólido insoluble y se lava con metiletilcetona, evaporándose el líquido filtrado al vacío. Se disuelve el residuo oleoso en HCl 2N, se alcaliniza la solución obtenida después de la filtración, mediante un exceso de K_2CO_3 sólido y se extrae con éter. Se lava el éter con agua, se seca (K_2CO_3), se trata con carbón y se acidifica con HCl etanólico. Se separa un sólido de color rosa que proporciona 2 g de producto sólido blanco, después de una cristalización a partir de acetona anhidra ; p. f. 109-132°C.

25. Análisis del $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

	C%	H%	N%	Cl%
calculado	58,44	7,66	8,52	10,78
hallado	58,73	7,76	8,42	11,04

EJEMPLO 10: 2-dietilaminoetoxi-3-propionil fenilbenzamida, HCl

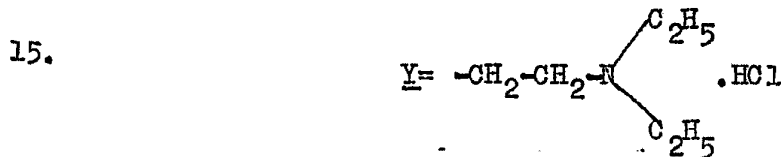
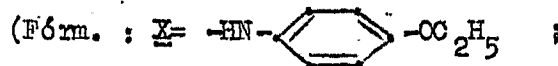


5. Puede prepararse por el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9. Cristales blancos p.f. 155-57°C.

Análisis del $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

	C%	H%	N%	Cl%
calculado	65,26	7,22	6,92	8,75
hallado	64,95	7,35	6,77	9,09

EJEMPLO 11 : 2-dietilaminoetoxi-3-propionil (p-etoxi) fenilbenzamida. HCl

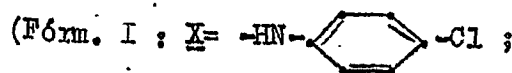


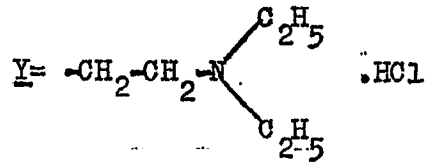
20. Puede prepararse por el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9; cristales blancos p.f. 171-73°C.

Análisis del $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

	C%	H%	N%	Cl%
calculado	64,20	7,41	6,24	7,89
hallado	64,14	7,59	6,20	7,81

25. EJEMPLO 12 : 2-dietilaminoetoxi-3-propionil-(p-cloro)fenil benzamida. HCl.





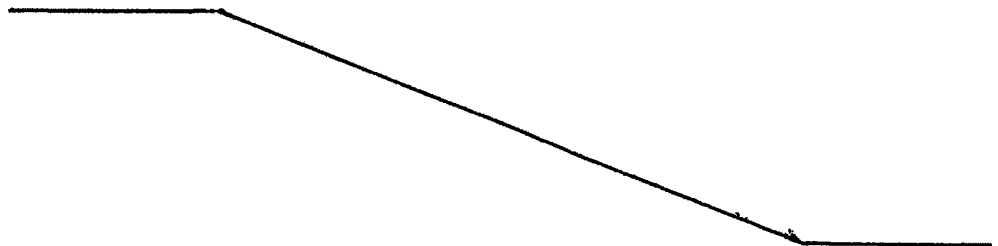
5. Se puede preparar por el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9. Cristales blancos de p. f. 161-64°C.

Análisis del $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

	C%	H%	N%	Cl%
calculado	60,14	6,42	6,37	16,14
10. hallado	60,37	6,50	6,47	16,13

15. Se ha efectuado la valoración biológica mediante el ensayo, generalmente el más aceptado, de anafilaxia cutánea pasiva en la rata. Hemos seguido el método de J. Mota (Life Science 12, 917 (1963)) convenientemente modificado. Se ha determinado la LD_{50} por medio de los procedimientos corrientes administrando los productos a la rata por vía intraperitoneal. Se ha empleado como producto de comparación el cromoglicato sódico. En el cuadro siguiente I se han colocado en la primera columna los datos de la toxicidad (mg/Kg), en la segunda las relaciones entre la actividad del compuesto que se examina y la del cromoglicato, y en la última columna las relaciones entre el índice terapéutico (I.T.) del compuesto que se examina y el I.T. del cromoglicato.

20.



CUADRO I

Datos biológicos

Ejem- plo Nº	DL ₅₀	Actividad del compuesto		
		Actividad del cromogli- cato	I.T. del com- puesto	
			I.T. del cromo- glicato	
5.	2	3000	1,20	1,20
	3	3000	1,19	1,19
	7	3000	1,22	1,22
	4	2700	1,12	1,00

10.

= . =

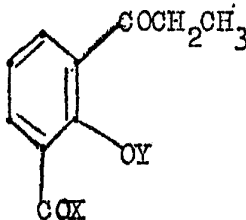
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-
dicaciones con prioridad de la solicitud de patente italia-
na nº 25448-A/75 del 16 de Julio de 1975.

15.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados del ácido benzoico terapéuticamente activos y,
particularmente substituído en las posiciones 2 y 3 del
núcleo, que poseen la fórmula general

20.



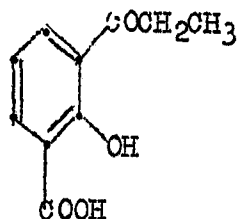
en la cual Y representa hidrógeno (excepto cuando X= OH)

25.

ó el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$

y X representa OH (excepto cuando Y=H) ó NH₂ ó bien un grupo anilino no substituído o substituído por un átomo de Cl o por un grupo etoxi,

5. y, para los compuestos que tengan un átomo de nitrógeno básico, sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos aceptables farmacológicamente, así como las sales de amonio cuaternario y sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, para los compuestos en los que X represente un OH, caracterizado porque cuando en los citados compuestos
10. X es un grupo NH₂ o un grupo anilino, se hace reaccionar el ácido propionilsalicílico de la fórmula

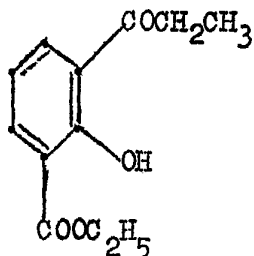


15.

o uno de sus derivados funcionales, por ejemplo el cloruro, en un disolvente anhidro como cloroformo o benceno, con el amoníaco o la amina correspondiente, después la amida así formada se trata, si se desea, con cloruro de dietilamino-etanol en un disolvente cetónico y en presencia de un aceptor de ácido, como K₂CO₃;

20.

mientras que cuando en los citados compuestos X es OH, el éster etílico del ácido 3-propionilsalicílico de fórmula



25.

5. en primer lugar, se esterifica con cloruro de dietilamino-etanol en las condiciones descritas antes, descomponiéndose posteriormente el enlace éster mediante una hidrólisis con la ayuda de un ácido mineral o de un hidróxido alcalino-térreo como el hidróxido bórico.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que para formar finalmente las sales de adición de ácidos y sales de amonio cuaternario de los compuestos de fórmula I que posean un átomo de nitrógeno básico, se efectúa la adición del ácido correspondiente, respectivamente al halogenuro de alquilo adecuado.

15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, así mismo para formar las sales alcalinas y alcalino-térreas de los compuestos de fórmula I en los que $X = OH$, se efectúa una neutralización con hidróxido o carbonato alcalino o alcalino-térreo adecuado.

20. 4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido benzoico terapéuticamente activos.

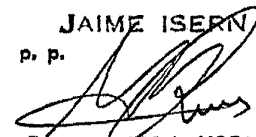
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 JUL. 1976

p. a.

JAIME ISERN

p. p.



Fernando L. MORA