

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 NUMERO 452.921	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 2.11.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 48 968.3	3.11.75	Rep. Fed. Al.
P 26 35 873.6	10.8.76	"
P 26 39 645.2	3.9.76	2

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, C07D / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE ACIDOS AMINO-BENZOICOS"

71 SOLICITANTE (S)  
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG  
(Case 5/671)

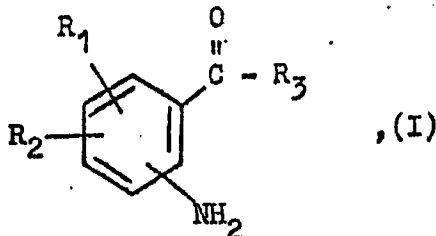
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)  
Dr. Gerd Krüger, Dr. Johannes Keck, Dr. Klaus Reinhold Noll,  
Dr. Helmut Pieper, Dr. Harald Ziegler, Helmut Ballhause y Dr.  
Joachim Kähling

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 64.137)

1 Son objeto de la presente solicitud nuevas amidas  
de ácidos aminobenzoicos, de la fórmula general

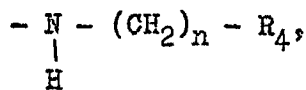


10 así como sus sales fisiológicamente compatibles, con áci-  
dos inorgánicos u orgánicos, las cuales poseen valiosas pro-  
piedades farmacológicas, especialmente, además de una acción  
antiemética y antiulcerosa, con una buena resorción por vía  
15 oral, acciones ansiolíticas y anticonvulsivas; y un proce-  
dimiento para su preparación.

En la anterior fórmula general I :

a. cuando el grupo amino está en la posición 4  
del núcleo fenilo, R<sub>3</sub> significa los grupos etilamino, ciclo-  
pentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, N-metil-ci-  
20 clohexilamino, bencilamino o 1-etil-pirrolidinil-(2)-amino-  
metilo, R<sub>1</sub> significa un átomo de cloro en posición 2 del nú-  
cleo fenilo y R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, o

b. cuando el grupo amino está en cualquier posi-  
ción del núcleo fenilo, R<sub>3</sub> significa un grupo alcoholamino  
25 de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholamino de 3  
a 7 átomos de carbono, un grupo bencilamino o quinuclidini-  
lamino, o un radical de la fórmula



30

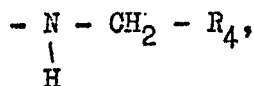
1 en la que  $R_4$  significa un grupo pirídilo o un grupo pirroli-  
 dinilo o piperídilo sustituido en posición 1 con un grupo  
 alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, o, cuando n represen-  
 ta el número 2 ó 3, también un grupo imidazolono, pirroli-  
 5 dino, piperídino o morfolino, y n significa el número 0, 1,  
 2 ó 3;  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; y  
 $R_2$  significa los grupos trifluorometilo o nitro o, cuando  
 $R_4$  representa un grupo pirrolidínilo o piperídilo sustitui-  
 do en posición 1 con un grupo alcoholo de 1 a 3 átomos de  
 10 carbono, y también un átomo de flúor, cloro, bromo o el gru-  
 po metilo.

Para los radicales alcoholo mencionados en b en  
 la definición del radical  $R_3$ , se consideran especialmente  
 los grupos metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, butilo ter-  
 15 cionario, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexi-  
 lo o cicloheptilo, y, para los grupos 1-alcoholo menciona-  
 dos en la definición de  $R_4$ , los grupos metilo, etilo, pro-  
 pilo o isopropilo.

Por lo tanto, compuestos especialmente preferidos  
 20 de la fórmula I, son aquellos en los que

a. el grupo amino está en posición 4 del núcleo  
 fenilo y  $R_1$  representa un átomo de cloro en posición 2 del  
 núcleo fenilo, y  $R_3$  significa el grupo ciclohexilamino, N-  
 -metil-ciclohexilamino o bencilamino, o

25 b. el grupo amino está en las posiciones 2 ó 4  
 del núcleo fenilo, y  $R_3$  significa un radical de la fórmula

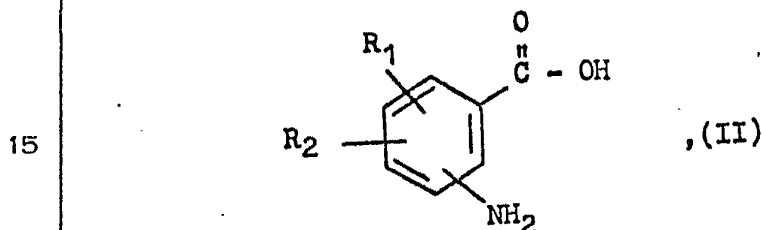


30 en la que  $R_4$  significa un grupo pirídilo o un grupo pirro-

1 lidinilo sustituido en posición 1 con un grupo alcohol de  
 1 a 3 átomos de carbono,  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno,  
 cloro o bromo, y  $R_2$  significa los grupos trifluorometilo o  
 nitro, o, cuando  $R_4$  representa un grupo pirrolidinilo susti-  
 5 tuído en posición 1 con un grupo alcohol de 1 a 3 átomos  
 de carbono, también un grupo metilo, un átomo de flúor, clo-  
 ro o bromo.

Los nuevos compuestos pueden prepararse según el  
 siguiente procedimiento:

10 Reacción de un ácido amino-benzoico de la fórmula  
 general



20 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido al principio, o  
 sus derivados funcionales, con una amina de la fórmula ge-  
 neral

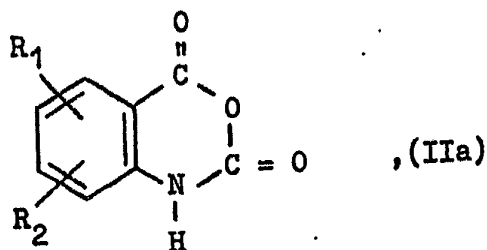


25 en la que  $R_3$  es como se ha definido al principio, o también  
 con sus derivados funcionales, en el caso de que se emplee  
 un ácido carboxílico de la fórmula general II.

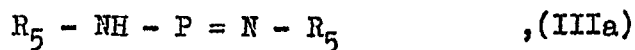
30 La reacción puede ser realizada, por lo tanto,  
 con un ácido carboxílico de la fórmula general II o sus de-  
 rivados funcionales con una amina de la fórmula general III.

eventualmente en presencia de un agente activador de ácidos y/o substractor de agua, o con un ácido carboxílico de la fórmula general II con un derivado funcional de una amina de la fórmula general III.

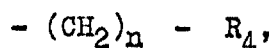
Como derivados funcionales de un ácido carboxílico de la fórmula general II, se consideran, por ejemplo, sus ésteres alcohólicos, arílicos o aralcohólicos, tales como los ésteres metílico, etílico, fenílico o bencílico, sus derivados de 1-imidazolilo, sus halogenuros de ácido, tales como los cloruros de ácido, bromuros de ácido o yoduros de ácido, sus anhídridos, sus anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos, tales como el ácido acético o el ácido propiónico, o con ésteres de ácido carbónico, tales como el éster etílico, sus sales de aciloxitriphenilfosfonio, sus N-aciloxi-imidas, o, en el caso de que el grupo amino esté en posición 2 del núcleo fenilo, también sus anhídridos de ácido isatoico de la fórmula general



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> con como se han definido al principio, y como derivados funcionales de una amina de la fórmula general III, por ejemplo, sus derivados fosfazo de la fórmula general



1 en la que  $R_5$  representa un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo bencilo o un radical de la fórmula



en la que  $R_4$  y  $n$  son como se han definido al principio.

Además, se consideran como agentes substractores de agua y/o activadores de ácidos, por ejemplo, un éster de ácido clorofórmico, como éster etílico de ácido clorofórmico, 10 ácido clorofórmico, como éster etílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, diimida de ácido  $N,N'$ -diciclohexilcarboxílico,  $N,N'$ -carbonildiimidazol,  $N,N'$ -tionil-diimidazol o el eterato de trifluoruro de boro.

15 La reacción se realiza, convenientemente, en un disolvente tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilformamida, metanol, o en un exceso de la amina empleada de la fórmula general III, eventualmente en presencia de una 20 base inorgánica, tal como carbonato sódico, o de una base orgánica terciaria, tal como trietilamina o piridina, las cuales pueden servir al mismo tiempo como disolventes, eventualmente en presencia de un agente activador de ácidos a temperaturas comprendidas entre 0 y 250°C, pero preferente- 25 mente a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Para ello no es necesario aislar un derivado funcional, eventualmente formado "in situ", de un compuesto de la fórmula general II ó III, pudiéndose realizar además la reacción también sin disolvente y/o en 30 presencia de un acelerador de la reacción, tal como por

1 ejemplo cloruro amónico. Además, se puede separar el agua  
formada durante la reacción, por destilación azeótropa, por  
ejemplo, por calentamiento con tolueno en el aparato sepa-  
rador de agua, eventualmente en presencia de un agente de  
5 secado, tal como sulfato magnésico.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I  
pueden transformarse, en caso de que se desee, con ácidos  
inorgánicos u orgánicos, en sus sales por adición de ácido  
fisiológicamente compatibles, con uno o dos equivalentes  
10 del ácido de que se trate. Para ello han demostrado ser ade-  
cuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,  
ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cí-  
trico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

Los compuestos de las fórmulas generales II a III  
15 utilizados como sustancias de partida, se obtienen por pro-  
cedimientos en sí conocidos.

Como ya se ha mencionado al principio, los nuevos  
compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propieda-  
des farmacológicas; además de una acción antiemética y anti-  
20 ulcerosa, con una buena resorción por vía oral, especialmen-  
te acciones ansiolíticas y anticonvulsivas.

Por ejemplo, los compuestos:

A = N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-am-  
no-3-cloro-5-metil-benzoico,

25 B = N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-am-  
no-3-cloro-5-nitro-benzoico,

C = N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 4-am-  
no-3-cloro-5-fluoro-benzoico,

30 D = Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-ami-  
da de ácido 2-amino-3,5-dicloro-benzoico,

- 1 E = Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-bromo-3-cloro-benzoico,
- F = Clorhidrato de N-ciclohexil-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico,
- 5 G = Clorhidrato de N-bencilamida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico,
- H = N-ciclohexil-N-metil-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico,
- I = Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico,
- 10 J = Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico, y
- K = N-[piridil-(3)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.
- 15 se ensayaron de la manera siguiente para determinar sus efectos biológicos.

### 1. Acción anticonvulsiva en ratones

#### Método

20 Los animales de ensayo eran ratones macho con pesos corporales comprendidos entre 20 y 26 g, los cuales tuvieron acceso a alimentos (Altromin<sup>R</sup>) y agua, hasta una hora antes de la administración de la sustancia.

Los ensayos se realizaron de acuerdo con el trabajo de SWINYARD, BROWN y GOODMAN (J. Pharmacol. exp. Ther. 25 106, 319, 1952).

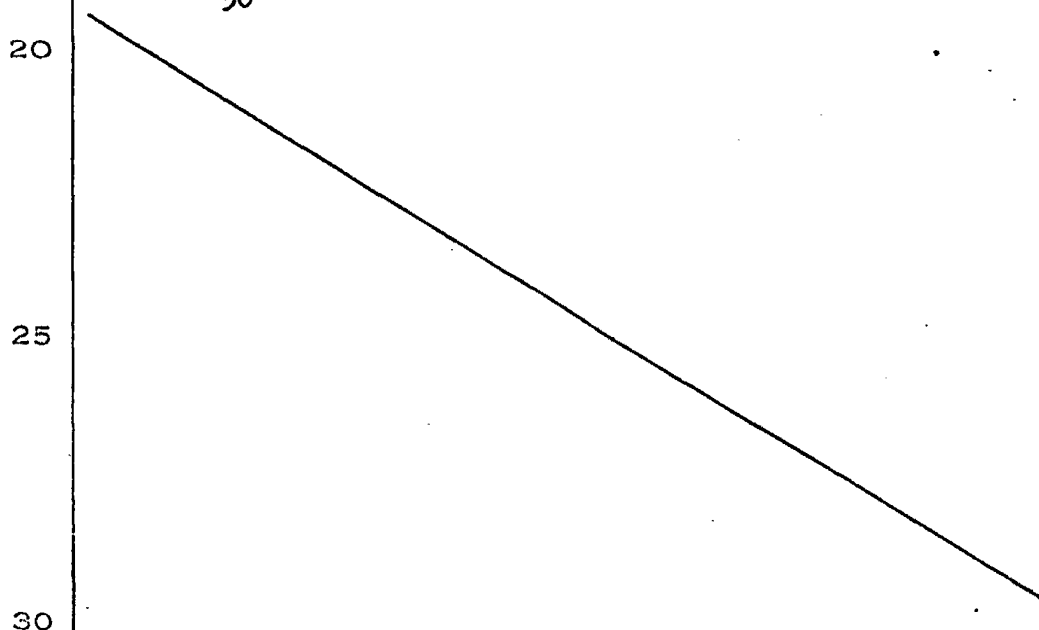
El aparato de electrochoque se construyó según los datos de WOODBURY y DAVENPORT (Arch. int. Pharmacodyn. 27 99, 97, 1952), los estímulos eléctricos se aplicaron, a través de electrodos esféricos de acero recubiertos de gamuza,

30

1 que fueron humedecidos con solución de cloruro sódico al  
0,9%, sobre la cabeza de los ratones, encima de los ojos.  
Los estímulos se aplicaron con corriente alterna de 50 her-  
zios y 50 miliamperios, con una duración del estímulo de  
5 0,2 segundos. Como positivo se valoró la aparición del es-  
pasmo extensor tónico de las extremidades posteriores. Las  
sustancias se presentaban en forma de base o de clorhidra-  
to. Las bases se suspendieron en tilosa al 1% y los clorhi-  
dratos en agua destilada.

10 Las sustancias se administraron a 10 animales/do-  
sis en un volumen de 0,1 ml/10 g de ratón, por vía oral.  
Los grupos testigo recibieron por vía oral el agente de sus-  
pensión o disolvente.

15 Al cabo de 30, 150 y 300 minutos de la administra-  
ción de la sustancia, todos los animales se estimularon  
eléctricamente y se comprobó el número de animales que es-  
taban protegidos contra el espasmo extensor tónico de las  
extremidades posteriores. Se calcularon gráficamente los va-  
lores  $DE_{50}$ :



Sustancia	DE <sub>50</sub> mg/kg d.o.		
	30	150	300 minutos
A	28	60	102
B	78	130	178
C	37	50	128
D	35	54	109
E	44	68	109
F	38	50	116
G	68	133	200
H	200	155	200
I	72	100	124
J	62	64	82
K	> 200	70	73

## 2. Ensayo de la acción ansiolítica

VOGEL, BEER y CLODY (Psychopharmacologia 21, 1-7, 1971) señalaron que el efecto ansiolítico de psicofármacos puede ser ensayado en ratas jóvenes. En este caso sirve como medida de la ansiólisis, la frecuencia con que beben los animales sedientos.

### Método

Los animales de ensayo fueron ratas hembras con pesos corporales comprendidos entre 150 y 170 g, las cuales tenían a su disposición Altromin<sup>R</sup> como alimento, mientras que se les había retirado el agua de bebida, desde 48 horas antes del ensayo.

El aparato era una caja de plástico no transparen-

1 te, de 24 x 24 x 22 cm, con tapa de Plexiglas, y parrilla  
de varilla de acero (diámetro de las varillas 2 mm, distan-  
cia entre varillas 1 cm) como suelo. De una de las paredes  
sobresalía, a una altura de 6,5 cm, el tubo para bebida me-  
5 tállico, recubierto de plástico duro, de una botella de 250  
ml, en 2 cm dentro de la cámara. Por el borde inferior de-  
lantero del tubo de bebida, el metal estaba descubierto en  
0,2 cm. Cuando la rata tomaba agua con rápidos lengüetazos,  
se recontó electrónicamente cada lengüetazo mediante el  
10 cierre del circuito de corriente. Por cada 20 lengüetazos  
el animal recibió a través de la parrilla del suelo y del  
borde del tubo de bebida, electrochoques de 40 voltios, 10  
miliamperios de corriente alterna y de 2 segundos de dura-  
ción. Después de introducir un animal y de que empiece a  
15 beber, un cronómetro conecta el ensayo después de los prime-  
ros 20 lengüetazos por una duración de 3 minutos. Durante  
este tiempo, se registró automáticamente en un contador, la  
frecuencia de bebida de cada uno de los animales, como nú-  
mero de electrochoques recibidos, después de cada 20 len-  
20 güetazos.

Las sustancias se administraron, una sustancia a  
cada 10 ratas, en una dosis de ensayo de 10 mg/kg, en so-  
lución acuosa o en una suspensión en tilosa al 1%, con un  
volumen de 0,5 ml/100 g de animal, una hora antes del ensa-  
25 yo, mediante una sonda esofágica. Los grupos testigo reci-  
bieron el agente disolvente o de suspensión, en un volumen  
igual.

Los experimentos se comprobaron con el ensayo de  
MANN-WHITNEY-U-, exento de parámetros, (SIEGEL: Nonpareme-  
30 tric Statistics, McGraw-Hill, 1956) para determinar diferen

1 cias significativas en el número de electrochoques recibidos entre los grupos testigo y los que habían recibido sustancias.

5

Sustancia	Choques/animal		
	Testigos	Sustancia	Diferencia
A	3,5	7,1	+ 3,6 <sup>+</sup>
B	3,7	4,9	+ 1,2 <sup>º</sup>
10 C	2,8	6,7	+ 3,9 <sup>+</sup>
D	3,7	6,8	+ 3,1 <sup>º</sup>
E	3,0	7,5	+ 4,5 <sup>º</sup>
F	3,3	5,3	+ 2,0 <sup>º</sup>
G	3,3	7,1	+ 3,8
15 H	3,2	7,8	+ 4,6 <sup>+</sup>
I	2,9	7,5	+ 4,6 <sup>+</sup>
J	3,6	7,2	+ 3,6 <sup>º</sup>
K	3,5	9,6	+ 6,1 <sup>+</sup>

20 + Diferencia significativa frente a testigos,  $p < 0,05$

º Diferencia frente a testigos,  $p < 0,1$

3. Toxicidad aguda de ratón después de administración intravenosa

25 Método:

Como animales de ensayo sirvieron 5 ratones hembras y 5 ratones machos por dosis, con pesos corporales comprendidos entre 20 y 26 g. Los animales disponían constantemente de alimentos (Altromin<sup>R</sup>) y agua.

30 Las sustancias D, E, I y J se disolvieron en agua

1 destilada, las sustancias A, B y C en ácido tartárico al 0,2% y la sustancia G en propilenglicol al 15%.

El volumen de inyección fue de 0,1 ml/10 g de animal, en la dosificación media de 50 mg/kg, por vía intravenosa. En el caso de una elevación de la dosis o una disminución de la dosis de 10 mg/kg, por vía intravenosa, se aumentaron o disminuyeron los volúmenes en 0,04 ml.

Los grupos testigo de 10 animales cada uno sólo recibieron el disolvente.

10 Seguidamente, los animales, separados por sexos y dosis recibida, en grupos de 5, se observaron en jaulas de Makrolon, durante 14 días.

Los valores de DL<sub>50</sub> se calcularon de acuerdo con el método gráfico-estadístico de LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99, 1949):

Sustancia	DL <sub>50</sub> mg/kg i.v.
A	28,6
B	39
C	28,5
D	31,5
E	25
G	48
I	52,5
J	33,5

Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos de acuerdo con la invención, se pueden incorporar para su

1 administración farmacéutica, en las formas de preparados  
farmacéuticos usuales, tales como tabletas, grageas, cápsu-  
las, supositorios, ampollas y soluciones, eventualmente en  
combinación con otras sustancias activas. La dosis unita-  
5 ria asciende, en tales casos, convenientemente, a 10-50 mg.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar la inven-  
ción con más detalle:

Ejemplo 1

10 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de áci-  
do 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

Una solución de 46,2 ml de trietilamina y 38,5 g  
de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina en 200 ml de cloroformo,  
se mezcla, con agitación y enfriamiento (con agua), en el  
15 curso de media hora, con una solución de 70,0 g de cloruro  
de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico en 600  
ml de cloroformo (calentamiento a 30°C). Al cabo de 15 mi-  
nutos de haber terminado la adición, se lava la solución de  
reacción, dos veces, cada una de ellas con 300 ml de amó-  
20 níaco 2 N, y una vez con 500 ml de agua. La fase orgánica  
se seca con sulfato magnésico y se separa el disolvente por  
destilación en vacío. El residuo de concentración por eva-  
poración cristalino y de color amarillento, se purifica por  
cromatografía sobre gel de sílice (disolvente: cloroformo:  
25 metanol = 8:2). Las fracciones que contienen la sustancia  
deseada, se purifican y se concentran en vacío. El residuo  
obtenido se disuelve en éter. Por adición de ácido clorhí-  
drico etéreo precipita clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidi-  
nil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluoro-  
30 metilbenzoico, el cual se filtra con succión y, seguidamen-

1 te, se recristaliza en isopropanol. Punto de fusión 192 a 194°C (con descomposición).

Ejemplo 2

5 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

A una solución de 40,0 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina en 250 ml de cloroformo, se añade, gota a gota, con agitación, una solución de 35,0 g de cloruro de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico en 300 ml de cloroformo, de manera tal que la temperatura interior no sobrepase los 30°C (enfriamiento con agua). Al cabo de otros 30 minutos la reacción ha terminado, y la solución en cloroformo se lava dos veces, cada una de ellas con 200 ml de amoníaco 2 N, y con agua. Se seca, se concentra por evaporación en vacío, se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo : metanol = 8 : 2).

15 El residuo de concentración por evaporación de las fracciones purificadas deseadas se recoge en éter y se mezcla con ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico se filtra con succión y se recristaliza en isopropanol. Punto de fusión: 192 a 194°C (con descomposición).

Ejemplo 3

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

30 A 30,0 ml de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina se

añaden, con enfriamiento con hielo/agua y con agitación, en porciones, 7,0 g de cloruro de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico, evitándose una elevación de la temperatura por encima de los 20°C. Después de terminada la adición, se interrumpe el enfriamiento y se agita la mezcla de reacción durante otra media hora. Por destilación en vacío se separa lo más posible el exceso de amina, y el residuo obtenido se reparte entre éster etílico de ácido acético y amoníaco 2 N. La fase orgánica se lava de nuevo con amoníaco 2 N y después con agua, se seca (sobre sulfato magnésico) y se concentra de nuevo por evaporación en vacío. Después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo : metanol = 8 : 2) se disuelve en éter el residuo de concentración por evaporación de las fracciones de seadas y se mezcla con ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico separado por cristalización, se filtra con succión y se recristaliza en acetona. Punto de fusión 192 a 194°C (con descomposición).

20

#### Ejemplo 4

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

25

30

Una solución de 6,0 g de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico en 100 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 4,05 g de N,N'-carbonil-diimidazol, se agita durante una hora a aproximadamente 20°C y, seguidamente, se añaden a esto 3,2 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina. Después de una hora adicional, se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etil

1 lo, se lava con solución de bicarbonato sódico saturada y  
con agua, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y  
se concentra de nuevo por evaporación en vacío. El aceite  
obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de  
5 sílice; cloroformo : metanol = 8:2). Las fracciones desea-  
das se reúnen, los disolventes se separan por destilación  
en vacío, y el aceite que queda se recoge en éter. Por adi-  
ción de ácido clorhídrico etéreo cristaliza el clorhidrato  
de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-ami-  
10 no-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico, el cual se filtra  
con succión y se recrystaliza en 20 ml de isopropanol. Puntu-  
to de fusión 192 a 194°C (con descomposición).

Ejemplo 5

15 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de áci-  
do 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

6,8 g de imidazol y 14 ml de trietilamina se di-  
suelven en 100 ml de tetrahidrofurano. Enfriando con hielo  
y agitando, se añaden, en el espacio de dos minutos, a  
20 0-10°C, 3,61 ml de cloruro de tionilo y se mantiene durante  
15 minutos a esta temperatura, con lo que precipita clorhi-  
drato de trietilamina. Seguidamente, se mezcla de una vez  
con 9,59 g de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-ben-  
zoico y se interrumpe el enfriamiento. Al cabo de 30 minu-  
25 tos de agitación a la temperatura ambiente, se añaden a es-  
to 6,40 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina (ligero calen-  
tamiento de la mezcla de reacción). Se continúa agitando du-  
rante 45 minutos y, seguidamente, se concentra por evapora-  
ción en vacío.

30 El residuo se reparte entre éster etílico de áci-

1 do acético y agua, se separan las capas y se lava posterior-  
mente varias veces con agua. La fase orgánica seca se mez-  
cla con 10 ml de ácido clorhídrico etanólico 4,9 N y, segui-  
damente, se concentra en vacío. El residuo oleoso de concen-  
5 tración por evaporación cristaliza al inocular y, a conti-  
nuación, se recrystaliza dos veces en isopropanol. El punto  
de fusión del clorhidrato de N- $\left[$ 1-etil-pirrolidinil-(2)-me-  
til $\right]$ -amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-ben-  
zoico obtenido es de 192 a 194°C (con descomposición).

10

Ejemplo 6

N-ciclohexil-N-metil-amida de ácido 4-amino-2-clo-  
ro-benzoico.

15 15 g de N-(4-amino-2-cloro-benzoil)-imidazol (pun-  
to de fusión 122 a 127°C) y 150 ml de N-metil-ciclohexilami-  
na se agitan durante 4 horas a 130°C. Seguidamente, se aña-  
de cloroformo al producto de reacción y se extrae dos veces  
con 300 ml de agua cada vez. La fase orgánica se seca con  
sulfato sódico y se concentra. El residuo oleoso se cromatografía  
20 tografía con cloroformo/metanol = 6:1, a través de una co-  
lumna de gel de sílice, y las fracciones correspondientes  
se concentran. La N-ciclohexil-N-metil amida de ácido 4-ami-  
no-2-cloro-benzoico cristaliza en isopropanol. Punto de fu-  
sión 166 a 170°C.

25

Ejemplo 7

N- $\left[$ 1-etil-pirrolidinil-(2)-metil $\right]$ -amida de áci-  
do 2-amino-3-cloro-benzoico.

30

a) 468 g de ácido N-etoxicarbonil-3-cloro-antra-  
nílico (punto de fusión 111 a 114°C) se calientan a reflujo,

1 durante 3 horas, con agitación, en 1500 ml de dioxano, con  
420 ml de cloruro de tionilo. La solución de reacción se  
concentra en vacío hasta cristalización incipiente, se en-  
fría, se filtra con succión, y se lava con éter. La 8-clo-  
5 ro-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona obtenida funde a 225-  
230°C.

b) 59,3 g de 8-cloro-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-  
-diona se suspenden en 400 ml de tetrahidrofurano y, agitan-  
do y enfriando (con hielo/agua) se mezclan, gota a gota,  
10 con una solución de 38,6 g de 1-etil-2-amino-metil-pirrolidi-  
dina en 150 ml de tetrahidrofurano. Se deja en reposo duran-  
te 30 minutos con enfriamiento en hielo agua y, seguidamen-  
te, se lleva la solución hasta sequedad en vacío. El resi-  
duo se recoge en 300 ml de diclorometano y el producto fil-  
15 trado se extrae con ácido clorhídrico 2N. El extracto ácido  
se alcaliniza con amoníaco concentrado y, seguidamente, se  
extrae con éter. La fase etérea se lava con agua, se seca  
(sobre sulfato magnésico), y se concentra por evaporación  
en vacío. El residuo oleoso de N- $\int$ 1-etil-pirrolidinil-(2)-  
20 -metil  $\int$ -amida de ácido 2-amino-3-cloro-benzoico se crista-  
liza en 500 ml de n-hexano/éter (10:1), se filtra con suc-  
ción y se recristaliza en éter y n-hexano. Punto de fusión:  
78 a 80°C.

25 Ejemplo 8

N- $\int$ 1-etil-piperidil-(3)  $\int$ -amida de ácido 2-amino-  
-5-bromo-3-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión: 145 a 147°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-  
30 -bromo-3-trifluorometil-benzoico y 1-etil-3-amino-piperidi-

1 na, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 9

5 N-(2-morfolino-etil)-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión: 138 a 141°C (con descomposición).

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 2-morfolino-etilamina análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 10

N-[1-etil-piperidil-(3)]-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 221 - 223°C.

15

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 1-etil-3-amino-piperidina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 11

20

N-(2-piperidino-etil)-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 105 - 107°C.

25

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 2-piperidino-etilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 12

30

N-(2-pirrolidino-etil)-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 134,5 - 136,5°C.

1 Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-  
-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 2-pirrolidino-etilamina,  
análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 13

N-(3-morfolino-propil)-amida de ácido 4-amino-3-  
-cloro-5-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión del clorhidrato: 173 - 178°C (con  
descomposición).

10 Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-  
-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 3-morfolino-propilamina,  
análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 14

15 N-[1-etil-piperidil-(3)]-amida de ácido 2-amino-  
-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión: 138 - 141°C.

20 Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-  
-cloro-3-trifluorometil-benzoico y 1-etil-3-amino-piperidi-  
na, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 15

N-(2-pirrolidino-etil)-amida de ácido 2-amino-5-  
-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

25 Punto de fusión: 116 - 118°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-  
-cloro-3-trifluorometil-benzoico y 2-pirrolidino-etilamina,  
análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 16

30 N-[2-oxo-imidazolidino)-etil]-amida de ácido 4-

1 -amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión: 172 a 174°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 2-(2-oxo-imidazolidino)-  
5 etilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 17

N-(piridil-(4)-metil)-amida de ácido 4-amino-3-  
-cloro-5-trifluorometil-benzoico

10 Punto de fusión 158 a 160°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 4-aminometil-piridina,  
análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 18

15 N-(2-piperidino-etil)-amida de ácido 2-amino-5-  
-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión 109 a 111°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico y 2-piperidino-etil-ami-  
20 na, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 19

N-(piridil-(2)-metil)-amida de ácido 2-amino-5-  
-cloro-3-trifluorometil-benzoico

25 Punto de fusión: 127 a 129°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico y 2-aminometil-piridina,  
análogamente al Ejemplo 1.

30 Ejemplo 20

1 N-(2-morfolino-etil)-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión: 133 a 135°C.

5 Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico y 2-morfolino-etil-amina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 21

10 N-(3-morfolino-propil)-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

Punto de fusión: 107 a 110°C.

Punto de fusión de clorhidrato: 237 a 241°C (con descomposición).

15 Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico y 3-morfolino-propilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 22

20 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-3,5-dibromo-benzoico.

Punto de fusión del clorhidrato: 227 a 231°C.

25 Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-3,5-dibromo-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 23

30 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-3,5-dicloro-benzoico.

Punto de fusión de clorhidrato: 190 a 192°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-

1 -3,5-dicloro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina,  
análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 24

5 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-7-amida de ácido 4-amino-3-bromo-5-fluoro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 164 a 166°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-  
-bromo-5-fluoro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina,  
10 análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 25

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-7-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-benzoico

15 Punto de fusión 102 a 104°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-  
-cloro-5-fluoro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina,  
análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 26

20

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-7-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 170 a 173°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-  
-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pi-  
25 rrolidina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 27

30

N-[piridil-(2)-metil]-7-amida de ácido 2-amino-5-  
-bromo-3-trifluorometil-benzoico

1 Punto de fusión: 126 a 128°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-bromo-3-trifluorometil-benzoico y 2-aminometil-piridina, análogamente al Ejemplo 2.

5 Ejemplo 28

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 184 - 186°C.

10 Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 29

15 N-[piridil-(3)]-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 244 a 249°C (con descomposición).

20 Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 3-amino-piridina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 30

25 N-[quinuclidinil-(3)]-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 233 a 236°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 3-amino-quinuclidina, análogamente al Ejemplo 2.

1 Ejemplo 31

N-(piridil-(4))-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

5 Punto de fusión: 191 - 193°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 4-amino-piridina, análogamente al Ejemplo 2.

10 Ejemplo 32

N-(piridil-(3)-metil)-amida de ácido amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 128 - 129°C (con descomposición).

15 Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico y 3-aminometil-piridina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 33

20 N-(ter-butil)-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 144 - 145°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y ter-butilamina, análogamente al Ejemplo 2.

25 Ejemplo 34

N-ciclopropil-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión 126 - 127°C.

30 Preparado a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-

1 -cloro-5-trifluorometil-benzoico y ciclopropilamina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 35

5 N-(n-butil)-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 94 - 96°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y n-butilamina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 36

15 N-bencil-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 134 - 135°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico y bencilamina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 37

20 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil 7]-amida de ácido 4-amino-3,5-dicloro-benzoico

Punto de fusión: 98 - 100°C.

25 Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3,5-dicloro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 38

30 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil 7]-amida de ácido 4-amino-3,5-dibromo-benzoico

1 Punto de fusión del clorhidrato: 177 - 178°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 4-amino-3,5-dibromo-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 2.

5

Ejemplo 39

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil 7-amida de ácido 2-amino-3-bromo-5-cloro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 216 a 217°C.

10 Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-3-bromo-5-cloro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 40

15 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil 7-amida de ácido 3-amino-2,5-dicloro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 204 a 205,5°C.

20 Preparada a partir de cloruro de ácido 3-amino-2,5-dicloro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 41

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil 7-amida de ácido 2-amino-3-bromo-5-fluoro-benzoico

25 Punto de fusión: 100 a 101°C.

Preparada a partir de cloruro de ácido 2-amino-3-bromo-5-fluoro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 2.

30

Ejemplo 42

1 N-(piridil-(3)-metil)-amida de ácido 2-amino-3-  
-trifluorometil-benzoico

Punto de fusión: 113 a 114°C.

5 Preparada a partir de ácido 2-amino-3-trifluorometil-benzoico y 3-aminometil-piridina, análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 43

10 N-(1-etil-pirrolidinil-(2)-metil)-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 199 a 203°C.

Preparada a partir de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 4.

15

Ejemplo 44

N-(1-etil-pirrolidinil-(2)-metil)-amida de ácido 2-amino-5-bromo-3-cloro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 210 a 212°C.

20 Preparada a partir de ácido 2-amino-5-bromo-3-cloro-benzoico y 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 45

25 N-ciclohexil-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 225 a 229°C.

Preparada a partir de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico y ciclohexilamina, análogamente al Ejemplo 4.

30

1 Ejemplo 46

N-bencil-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 224,5 a 225,5°C.

5 Preparada a partir de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico y bencilamina, análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 47

N-etil-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico

10 Punto de fusión del clorhidrato: 216 a 220°C.

Preparada a partir de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico y etilamina, análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 48

15 N-ciclopentil-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico

Punto de fusión del clorhidrato: 215 a 217°C.

Preparada a partir de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico y ciclopentilamina, análogamente al Ejemplo 4.

20 Ejemplo 49

N-cicloheptil-amida de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico

Punto de fusión: 133,5 a 135°C.

25 Preparada a partir de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico y cicloheptilamina, análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 50

30 N-[piridil-(3)-metil 7]-amida de ácido 2-amino-5-bromo-3-trifluorometil-benzoico

1 Punto de fusión: 135 a 137°C.

Preparada a partir de ácido 2-amino-5-bromo-3-tri-  
fluorometil-benzoico y 3-aminometil-piridina, análogamente  
al Ejemplo 5.

5 Ejemplo 51

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

6,8 g de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-  
10 -benzoico se disuelven, con agitación y con exclusión de la  
humedad, en 100 ml de tetrahidrofurano, en un matraz de tres  
bocas, de 250 ml. A esto se añaden 3,3 g  $\hat{=}$  4,2 ml de trie-  
tilamina y se enfría en una mezcla refrigerante hasta -10°C.  
A esta temperatura se añaden, continuando la agitación y en-  
15 friando, gota a gota, 3,3 g de éster etílico de ácido cloro-  
fórmico, se deja aumentar la temperatura hasta +10°C duran-  
te 20 minutos y, seguidamente, se añaden, continuando la  
agitación lenta, 3,84 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina,  
se continúa la agitación durante 2 horas a 20°C y se deja  
20 en reposo durante la noche a esta temperatura. Seguidamen-  
te, se concentra hasta sequedad en vacío, se recoge el re-  
siduo en cloroformo, se lava la fase clorofórmica con solu-  
ción de bicarbonato sódico y seguidamente con agua, se seca  
sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad en vacío.  
25 El residuo se recoge en isopropanol, se acidifica con ácido  
clorhídrico etéreo y se deja en reposo para la cristaliza-  
ción. Punto de fusión: 192 a 194°C (con descomposición).

Ejemplo 52

30 Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-

1 -amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

5 6,8 g de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-  
-benzoico se disuelven en 15 ml de piridina anhidra, en un  
matraz de tres bocas de 100 ml, con agitación y con exclu-  
sión de la humedad. La solución se enfría con hielo hasta  
+ 5°C. A esta temperatura se añaden 3,5 g de cloruro de tio-  
nilo y se agita, enfriando con hielo, durante otros 20 minu-  
tos. Seguidamente, se añaden 3,8 g de 1-etil-2-aminometil-  
-pirrolidina y se aumenta la temperatura a 100°C. Al cabo  
10 de 30 minutos de agitación a 100°C, se deja en reposo duran-  
te la noche, se mezcla seguidamente con hielo agua y se al-  
caliniza la mezcla con solución de hidróxido sódico 1 N. La  
fase acuosa se extrae tres veces con 100 ml de cloroformo  
cada vez. Los extractos cloroformicos reunidos se lavan  
15 con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran has-  
ta sequedad en vacío. El residuo se cromatografía a través  
de 150 g de gel de sílice, con cloroformo y cloroformo:eta-  
nol = 10:1. Los eluatos, que contienen la sustancia deseada,  
se reúnen y se concentran hasta sequedad. El residuo se  
20 cristaliza en isopropanol con adición de ácido clorhídrico  
etéreo. Punto de fusión: 192 a 194°C (con descomposición).

Ejemplo 53

25 Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

30 Una mezcla de 6,8 g de ácido 2-amino-5-cloro-3-  
-trifluorometil-benzoico y 7,7 g de 1-etil-2-aminometil-pi-  
rrolidina se calienta a 100°C en un matraz de tres bocas de  
100 ml, con agitación y con exclusión de la humedad, en ba-  
ño de aceite. A esta temperatura y continuando la agitación,

1 se añaden 6,5 g de pentóxido de fósforo, se calienta lentamente en el curso de 15 minutos a 150°C y se agita durante otros 20 minutos a esta temperatura. Seguidamente, se deja enfriar hasta aproximadamente 100°C, se añaden 70 ml de  
5 agua, se calienta brevemente hasta ebullición, y se separan las porciones insolubles por filtración. El producto filtrado caliente se mezcla con solución concentrada de amoníaco, hasta pH 9. Después de enfriar en hielo se extrae el precipitado formado, por tres veces, con 100 ml de cloroformo  
10 cada vez. Los extractos reunidos se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran hasta sequedad en vacío. El residuo sólido se recrystaliza en poca cantidad de isopropanol. Disolviendo nuevamente en isopropanol y acidificando con ácido clorhídrico etéreo y cristalizando, se obtiene el clorhidrato. Punto de fusión: 192 a 194°C (con des-  
15 composición).

#### Ejemplo 54

20 Clorhidrato de N-(1-etil-pirrolidinil-(2)-metil)-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

Una solución de 2,40 g de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico, 2,56 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina, 2,0 g de trietilamina, 2,84 g de eterato de trifluoruro de boro en 100 ml de tolueno, se calienta a re-  
25 flujo durante 22 horas. El agua que se forma se separa en un suplemento extractor de Soxhlet con sulfato sódico anhidro. Seguidamente, la solución de reacción se concentra en vacío hasta la mitad de su volumen, y se lava con lejía de sosa al 10% y, seguidamente, con ácido clorhídrico al 10%  
30 y con agua. Después de secar, la fase orgánica se concentra

1 por evaporación en vacío y el residuo de concentración oleo-  
so obtenido se cristaliza en isopropanol, con adición de  
ácido clorhídrico etéreo. Punto de fusión: 192 a 194°C (con  
descomposición).

5

Ejemplo 55

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

5,07 g de éster metílico de ácido 2-amino-5-cloro-  
10 -3-trifluorometil-benzoico, 12,8 g de 1-etil-2-aminometil-  
pirrolidina y 0,3 g de cloruro amónico, se calientan duran-  
te 12 horas a 110°C. El producto de reacción se reparte en-  
tre acetato de etilo y agua, se separan las fases y la fase  
orgánica se seca con sulfato magnésico. El residuo de con-  
15 centración por evaporación que queda después de destilación  
en vacío, se purifica por cromatografía en columna (gel de  
sílice; cloroformo : metanol = 8:2). Las fracciones desea-  
das se reúnen y se liberan del disolvente en vacío. El resi-  
duo se disuelve en éter. Por adición de ácido clorhídrico  
20 isopropanólico se separa por cristalización el clorhidrato  
del compuesto deseado. Después de recrystalizar dos veces  
en isopropanol, el punto de fusión es de 192 a 194°C (con  
descomposición).

25

Ejemplo 56

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

30

Una solución de 1,3 g de trifenilfosfina en 25  
ml de tetracloruro de carbono se calienta a reflujo durante  
una hora y media. Seguidamente, se añaden a la solución en-

1 friada a + 5°C, 0,6 g de ácido 2-amino-3-trifluorometil-5-  
-cloro-benzoico, disueltos en 25 ml de tetracloruro de car-  
bono, y se deja en reposo durante una hora y media a la tem-  
peratura ambiente. Esta solución se mezcla seguidamente con  
5 1,9 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina y se calienta du-  
rante 6 horas a reflujo. La solución se separa por decanta-  
ción del precipitado y se concentra hasta sequedad en vacío.  
El residuo de concentración por evaporación se purifica por  
cromatografía a través de gel de sílice con cloroformo-metanol  
10 (8 : 2). El residuo de concentración por evaporación de  
las fracciones deseadas proporciona, después de recristali-  
zar en isopropanol, en presencia de ácido clorhídrico eté-  
reo, el producto deseado de punto de fusión 192 a 194°C  
(con descomposición).

15

Ejemplo 57

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-etil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

20 5,4 g (0,042 moles) de 1-etil-2-aminometil-pirro-  
lidina se disuelven en 100 ml de piridina, se enfría en ba-  
ño de hielo/metanol hasta -20°C y, seguidamente, se añade,  
gota a gota, agitando, una mezcla de 1,4 g (0,0102 moles)  
de tricloruro de fósforo en 14 ml de piridina. Se agita du-  
rante 1 hora a la temperatura ambiente. Seguidamente, se  
25 añaden 4,8 g (0,02 moles) de ácido 2-amino-5-cloro-3-tri-  
fluorometil-benzoico y se calienta durante 4 horas a 80°C.  
El disolvente se separa por destilación en vacío y el resi-  
duo se reparte entre agua y cloroformo. La fase orgánica se  
lava de nuevo con agua, se seca con sulfato sódico y se con-  
30 centra hasta sequedad en vacío. El residuo se cromatografía

1 a través de 180 g de gel de sílice con cloroformo/metanol  
9:1, las fracciones correspondientes se concentran por eva-  
poración, el residuo oleoso se recoge en poca cantidad de  
isopropanol y se hace precipitar el clorhidrato con ácido  
5 clorhídrico etéreo, con adición de éter. El producto crista-  
lino se filtra con succión, se lava con isopropanol y éter  
y se seca en aire. La sustancia tiene un punto de fusión de  
192 a 194°C (con descomposición).

10 Ejemplo 58

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

0,64 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina y 1,04  
g de trifenilfosfina se disuelven en 6 ml de dimetilformami-  
15 da. Esta solución se añade, con agitación, a 20°C, a una so-  
lución de 1,07 g de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-  
-benzoico y 1,2 g de disulfuro de di-(2-piridilo) en 4 ml  
de dimetilformamida. Después de agitar durante 8 horas a  
20°C y de dejar en reposo durante la noche, se concentra has-  
20 ta sequedad en vacío. El residuo se cromatografía a través  
de 30 g de gel de sílice con cloroformo y cloroformo: eta-  
nol = 10 : 1. Los eluatos, que contienen la sustancia desea-  
da, se reúnen y se concentran hasta sequedad. El residuo se  
cristaliza en isopropanol, con adición de ácido clorhídrico  
25 etéreo. Punto de fusión: 192 a 194°C (con descomposición).

Ejemplo 59

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
amida de ácido 2-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico

30 Punto de fusión del clorhidrato: 191 a 193°C.

1 Preparada a partir de ácido 2-amino-3-cloro-5-tri-  
fluorometil-benzoico (punto de fusión: 188 a 190°C) y 1-etil-  
-2-aminometil-pirrolidina, análogamente al Ejemplo 51.

5 Ejemplo 60

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico

1,28 g de 1-etil-2-aminometil-pirrolidina y 2,39  
g de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico se ca-  
10 lientan durante 1 hora a 150°C. La mezcla de reacción se  
cromatografía a través de una columna de gel de sílice (elu-  
yente : cloroformo/etanol = 8/2) y el eluato correspondien-  
te se concentra. El residuo se disuelve en éter y el clorhi-  
drato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de áci-  
15 do 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico se precipita  
por adición de ácido clorhídrico etanólico. Punto de fusión:  
192 a 194°C (con descomposición). (en etanol).

Análogamente a los ejemplos precedentes, se prepa-  
raron los siguientes compuestos:

20 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de áci-  
do 2-amino-3-cloro-5-metil-benzoico. Punto de fusión: 87 a  
91°C.

25 N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de áci-  
do 2-amino-3-cloro-5-nitro-benzoico. Punto de fusión: 157  
a 160°C.

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de áci-  
do 4-amino-3-cloro-5-fluoro-benzoico. Punto de fusión: 102  
a 104°C.

30 Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-3,5-dicloro-benzoico. Punto de fu-

1 sión 190 a 192°C.

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
-amida de ácido 2-amino-5-bromo-3-cloro-benzoico. Punto de  
fusión 210 a 212°C.

5 Clorhidrato de N-ciclohexil-amida de ácido 4-ami-  
no-2-cloro-benzoico. Punto de fusión: 225 a 229°C.

Clorhidrato de N-bencil-amida de ácido 4-amino-2-  
-cloro-benzoico. Punto de fusión: 224,5 a 225,5°C.

N-ciclohexil-N-metil-amida de ácido 4-amino-2-clo  
10 ro-benzoico. Punto de fusión: 166 a 170°C.

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-  
amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico.  
Punto de fusión 170 a 173°C.

N-[piridil-(3)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-  
15 -cloro-3-trifluorometil-benzoico. Punto de fusión 128 a  
129°C (con descomposición).

N-[1-metil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de áci  
do 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico. Punto de fu-  
sión: 94 - 96°C.

20

25

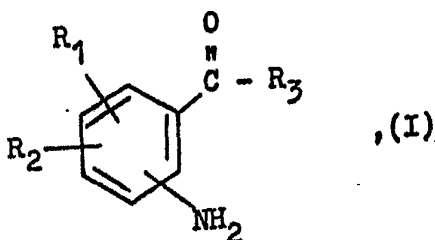
- REIVINDICACIONES -

30

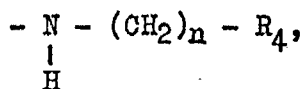
Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de

1 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-  
gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
amidas de ácidos amino-benzoicos de la fórmula general:



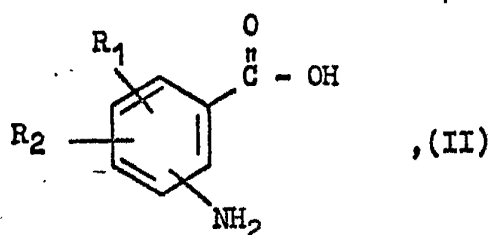
10 en la que a. cuando el grupo amino está en posición 4 del  
núcleo fenilo,  $R_3$  significa los grupos etilamino, ciclopentilamino,  
ciclohexilamino, cicloheptilamino, N-metil-ciclohexilamino, bencilamino o 1-etil-pirrolidinil-(2)-aminometil-  
15 to,  $R_1$  significa un átomo de cloro en posición 2 del núcleo fenilo y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, o b. cuando el grupo amino está en cualquier posición del núcleo fenilo,  $R_3$  significa un grupo alcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholamino con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo bencilamino o quinuclidinilamino, o un  
20 radical de la fórmula:



25 en la que  $R_4$  significa un grupo piridilo o un grupo pirrolidinilo o piperidilo sustituido en posición 1 con un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, o, cuando n representa los números 2 ó 3, también un grupo imidazolonoilo, pirrolidino, piperidino o morfolino, y n representa el número 0, 1, 2 ó 3,  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, cloro

30

o bromo, y  $R_2$  significa el grupo trifluorometilo o nitro, o cuando  $R_4$  representa un grupo pirrolidino o piperidilo sustituido en posición 1 con un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de carbono, también un átomo de flúor, cloro, bromo o el grupo metilo, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido amino-benzoico de la fórmula general



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido al principio, o sus derivados funcionales, eventualmente formados "in situ", con una amina de la fórmula general



en la que  $R_3$  es como se ha definido al principio, o también con sus derivados funcionales, eventualmente formados "in situ", en caso de que se emplee un ácido carboxílico de la fórmula general II; si se desea, seguidamente se transforma un compuesto obtenido de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido inorgánico u orgánico.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza en un disolven

1 te.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>  
y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque como derivado funcional de un  
ácido carboxílico de la fórmula general II, se utilizan sus  
ésteres, su derivado de 1-imidazolilo, su halogenuro de áci  
5 do, su anhídrido, su anhídrido mixto, su N-aciloxi-imida,  
su sal de aciloxi-trifenilfosfonio, o, en caso de que el  
grupo amino esté en posición 2, también su anhídrido de áci  
do isatoico.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> y  
2<sup>a</sup>, caracterizado porque como derivado funcional, se utili-  
za una amina de la fórmula general III o su derivado fosfa  
10 zo de la fórmula general IIIa.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>  
y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se realiza en presen  
15 cia de un agente substractor de agua y/o activador de áci-  
dos, tal como un éster de ácido clorofórmico, tricloruro  
de fósforo, cloruro de tionilo, pentóxido de fósforo, N,N'-  
-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-  
-tionildiimidazol o eterato de trifluoruro de boro.  
20

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>  
y 2<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se realiza a  
temperaturas comprendidas entre 0 y 250°C, pero preferente-  
mente a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebulli-  
25 ción del disolvente utilizado.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
amidas de ácidos amino-benzoicos.  
30

1

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

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 01 JUL 1977

P.A.

**Oscar de Elzaburu**  
Por Poder.

10

15

20

25