

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(21)	(20) A1
(22) 16 FEB. 1978	(29) FECHA DE PRESENTACION 02 JUL 1977		

CANCELADA
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 25 48 968.3	3-11-75	Rep.Fed.Al.
P 26 35 873.6	10-8-76	Rep.Fed.Al.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C01C, 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 BESCHRANKTER HAFTUNG
Case 5/671 I Div. I

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Biberach an der Riss, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

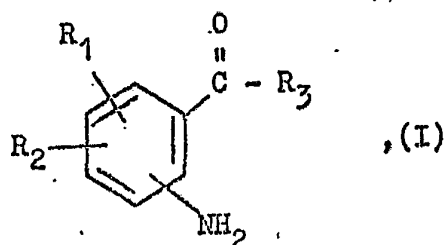
Dr. Gerd Krüger, Dr. Johannes Keck, Dr. Klaus Reinhold,
Dr. Helmut Pieper, Dr. Harald Ziegler, Helmut Ballhause y
Dr. Joachim Kähling

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.019)

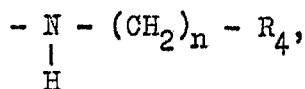
1 Son objeto de la presente solicitud nuevas amidas
de ácidos aminobenzoicos, de la fórmula general



10 así como sus sales fisiológicamente compatibles, con ácidos
inorgánicos u orgánicos, las cuales poseen valiosas propie-
dades farmacológicas, especialmente, además de una acción
antiemética y antiulcerosa, con una buena resorción por vía
oral, acciones ansiolíticas y anticonvulsivas; y un procedi-
15 miento para su preparación.

En la anterior fórmula general I:

20 R_3 significa un grupo alquilamino de 1 a 5 átomos de carbo-
no, un grupo cicloalquilamino de 3 a 7 átomos de carbono,
un grupo bencilamino o quinuclidinilamino, o un radical de
la fórmula

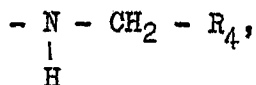


25 en la que R_4 significa un grupo piridilo o un grupo pirroli-
dinilo o piperidilo sustituido en posición 1 con un grupo
alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, o, cuando n representa
el número 2 ó 3, también un grupo imidazoloniilo, pirrolidi-
no, piperidino o morfolino, y n significa el número 0, 1, 2
30 ó 3; R_1 significa un átomo de cloro o bromo; y R_2 significa

1 los grupos trifluorometilo o nitro o, cuando R_4 representa
 un grupo pirrolidinilo o piperidilo sustituido en posición
 1 con un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, y también
 un átomo de flúor, cloro, bromo o el grupo metilo, debiendo
 5 representar R_1 y/o R_2 átomos de cloro o bromo en posición
 "orto" y/o "para" respecto al grupo amino.

Para los radicales alcoholilo mencionados en la de-
 finición del radical R_3 , se consideran especialmente los
 grupos metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, butilo tercia-
 10 rio, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o
 cicloheptilo, y, para los grupos 1-alcoholilo mencionados en
 la definición de R_4 , los grupos metilo, etilo, propilo o
 isopropilo.

Por lo tanto, compuestos especialmente preferidos
 15 de la fórmula I, son aquellos en los que el grupo amino es-
 tá en las posiciones 2 ó 4 del núcleo fenilo, y R_3 signifi-
 ca un radical de la fórmula

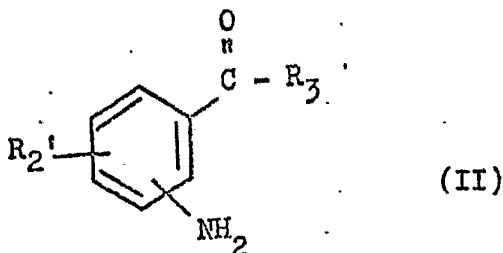


20 en la que R_4 significa un grupo piridilo o un grupo pirro-
 lidinilo sustituido en posición 1 con un grupo alcoholilo de
 1 a 3 átomos de carbono, R_1 significa un átomo de cloro o
 bromo, y R_2 significa los grupos trifluorometilo o nitro,
 25 o, cuando R_4 representa un grupo pirrolidinilo sustituido
 en posición 1 con un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de car-
 bono, también un grupo metilo, un átomo de flúor, cloro o
 bromo, debiendo representar R_1 y/o R_2 átomos de cloro o bro-
 mo en posición "orto" y/o "para" respecto al grupo amino.

30 Los nuevos compuestos pueden prepararse según el

1 siguiente procedimiento:

Halogenación de un derivado de ácido amino-benzoi-
co de la fórmula general



10 en la que R_3 es como se ha definido al principio y R_2' re-
presenta un átomo de hidrógeno o posee los significados men-
cionados al principio para R_2 , o de sus sales por adición
de ácido.

15 La reacción se realiza con un agente de halogena-
ción, por ejemplo con cloro, bromo, cloruro de sulfurilo
o tribromofenolbromo, preferentemente en un disolvente, por
ejemplo en ácido acético al 50 a 100%, en cloroformo o en
cloruro de metileno, o con yododichloruro de fenilo en tetra-
20 hidrofurano, y en presencia de una base orgánica terciaria,
tal como trietilamina o piridina y, convenientemente, a
temperaturas comprendidas entre -20 y 50°C . Por cada mol
de un compuesto de la fórmula general II empleado, que pue-
de utilizarse como base o también como sal, por ejemplo co-
25 mo monochlorhidrato o dichlorhidrato, se emplean conveniente-
mente un mol o dos moles de agente de halogenación o, también,
un exceso por ejemplo de hasta 10 moles.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I
pueden transformarse, en caso de que se desee, con ácidos
30 inorgánicos u orgánicos, en sus sales por adición de ácido

1 fisiológicamente compatibles, con uno o dos equivalentes
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-
5 trico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

Los compuestos de la fórmula general II utiliza-
dos como sustancias de partida, se obtienen por procedimien-
tos en sí conocidos. Así, se obtiene un correspondiente com-
puesto de la fórmula II, por ejemplo, por reacción de un
10 ácido carboxílico correspondiente, con un agente de activa-
ción de ácidos y, seguidamente, por reacción con una amina
correspondiente.

Como ya se ha mencionado al principio, los nuevos
compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propie-
-15 dades farmacológicas; además de una acción antiemética y
antiulcerosa, con una buena resorción por vía oral, espe-
cialmente acciones ansiolíticas y anticonvulsivas.

Por ejemplo, los compuestos:

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

B = N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-3-cloro-5-nitro-benzoico,

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

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

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

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

1 G = Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico, y
H = N-[piridil-(3)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

5 se ensayaron de la manera siguiente para determinar sus efectos biológicos.

1. Acción anticonvulsiva en ratones

Método

10 Los animales de ensayo eran ratones macho con pesos corporales comprendidos entre 20 y 26 g, los cuales tuvieron acceso a alimentos (Altromin^R) 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. 15. 106, 319, 1952).

El aparato de electrochoque se construyó según los datos de WOODBURY y DAVENPORT (Arch. int. Pharmacodyn. 99, 97, 1952), los estímulos eléctricos se aplicaron, a través de electrodos esféricos de acero recubiertos de gamuza, que fueron humedecidos con solución de cloruro sódico al 0,9%, sobre la cabeza de los ratones, encima de los ojos. 20 Los estímulos se aplicaron con corriente alterna de 50 hercios y 50 miliamperios, con una duración del estímulo de 0,2 segundos. Como positivo se valoró la aparición del espasmo extensor tónico de las extremidades posteriores. Las sustancias se presentaban en forma de base o de clorhidrato. Las bases se suspendieron en tilosa al 1% y los clorhidratos en agua destilada.

25 Las sustancias se administraron a 10 animales/dosis en un volumen de 0,1 ml/10 g de ratón, por vía oral. 30

1 Los grupos testigo recibieron por vía oral el agente de sus-
pensión o disolvente.

5 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 DE₅₀ :

10

Sustan- cia	DE ₅₀ 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	72	100	124
G	62	64	82
H	>200	70	73

2. Ensayo de la acción ansiolítica

25 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 co-
mo medida de la ansiólisis, la frecuencia con que beben los
animales sedientos.

30 Método

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

El aparato era una caja de plástico no transparente, 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
10 sobresalía, a una altura de 6,5 cm, el tubo para bebida me-
tálico, 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,
15 se recontó electrónicamente cada lengüetazo mediante el
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 empieza a
20 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-
25 güetazos.

Las sustancias se administraron, una sustancia a
cada 10 ratas, en una dosis de ensayo de 10 mg/kg, en solu-
ción acuosa o en una suspensión en tilosa al 1%, con un vo-
lumen de 0,5 ml/100 g de animal, una hora antes del ensayo,
30

1 mediante una sonda esofágica. Los grupos testigo recibieron 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: Nonparametric Statistics, McGraw-Hill, 1956) para determinar diferencias significativas en el número de electrochoques recibidos entre los grupos testigo y los que habían recibido sustancias.

Sustancia	Choques/animal		
	Testigos	Sustancia	Diferencia
A	3,5	7,1	+ 3,6 ⁺
B	3,7	4,9	+ 1,2 [±]
C	2,8	6,7	+ 3,9 ⁺
D	3,7	6,8	+ 3,1 [±]
E	3,0	7,5	+ 4,5 [±]
F	2,9	7,5	+ 4,6 ⁺
G	3,6	7,2	+ 3,6 [±]
H	3,5	9,6	+ 6,1 ⁺

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

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

3. Toxicidad aguda de ratón después de administración intravenosa

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 cons-

1 tantemente de alimentos (Altromin^R) y agua.

Las sustancias D, E, F y G se disolvieron en agua destilada, las sustancias A, B y C en ácido tartárico al 0,2%.

5 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.

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

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

15 Los valores de DL₅₀ se calcularon de acuerdo con el método gráfico-estadístico de LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99, 1949):

20

Sustancia	DL ₅₀ mg/kg i.v.	
A	28,6	
B	39	
C	28,5	
25	D	31,5
E	25	
F	52,5	
30	G	33,5

1 Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos
de acuerdo con la invención, se pueden incorporar para su
administración farmacéutica, en las formas de preparados
farmacéuticos usuales, tales como tabletas, grageas, cápsu-
5 las, supositorios, ampollas y soluciones, eventualmente en
combinación con otras sustancias activas. La dosis unitaria
asciende, en tales casos, convenientemente, a 10-50 mg.

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

10 Ejemplo 1

N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil 7-amida de áci-
do 2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-benzoico.

15 18,8 g de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil 7-ami-
da de ácido 2-amino-3-trifluorometil-benzoico (punto de fu-
sión 83 a 85°C) y 9,7 ml de piridina, se disuelven en 190
ml de tetrahidrofurano. Enfriando con hielo y agitando se
añaden, en porciones, 16,5 g de yododichloruro de fenilo, no
debiendo la temperatura sobrepasar los 10°C. Se deja en-
20 friando durante 6 horas y a aproximadamente 20°C durante 18
horas, se filtra con succión el clorhidrato de piridina pre-
cipitado y se separan todas las porciones volátiles por des-
tilación en vacío. El residuo se reparte entre éter y le-
jía de sosa 2 N y la fase orgánica se lava con agua. Se se-
25 ca (sobre sulfato magnésico) y se concentra nuevamente en
vacío. El aceite que queda se trata una segunda vez, como
se ha descrito antes, con yododichloruro de fenilo y piridi-
na. El residuo obtenido de este modo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo:metanol =
30 8:2). Las fracciones deseadas se reúnen y se concentran en

1 vacío. El aceite que queda se disuelve en éter y la solu-
ción obtenida se mezcla con ácido clorhídrico etéreo, con
lo que se separa por cristalización clorhidrato de N-[1-
-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-clo-
5 ro-3-trifluorometil-benzoico. Después de recrystalizar en
acetona, el punto de fusión es de 192 a 194°C (con descompo-
sición).

Ejemplo 2

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

7,5 g de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-ami-
da de ácido 2-amino-5-nitro-benzoico se disuelven en 200 ml
de ácido acético al 95% y se mezclan, a 7°C, con una solu-
15 ción de 1,8 g de cloro en 30 ml de ácido acético al 95%.

Un minuto más tarde se vierte la mezcla de reacción en 500
g de hielo agua. Se alcaliniza con amoníaco, se extrae con
cloroformo y el extracto clorofórmico se concentra hasta
sequedad. Por cristalización del residuo en etanol se obtie-
20 ne N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-ami-
no-3-cloro-5-nitro-benzoico. Punto de fusión 157-160°C.

Ejemplo 3

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

A una solución de 5,0 g de N-[1-etil-pirrolidi-
nil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-3-trifluorometil-ben-
zoico en 75 ml de ácido acético al 67%, se añade gota a go-
ta, en el espacio de 15 minutos y a aproximadamente 20°C,
30 una solución de 0,82 ml de bromo en 20 ml de ácido acético

1 glacial. Se agita durante 1 hora más, a la misma temperatura y, seguidamente, se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se reparte entre éster etílico de ácido acético y una solución de carbonato sódico al 10%. La
5 fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra de nuevo por evaporación en vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol). Las fracciones deseadas se reúnen y se concentran en vacío. El aceite que queda se disuelve
10 en éter. Por adición de ácido clorhídrico etéreo cristaliza clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-bromo-3-trifluorometil-benzoico, que se aísla y se recristaliza en isopropanol. Punto de fusión 210-213°C.

15 Ejemplo 4

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

Punto de fusión: 87 a 91°C.

20 Preparada a partir de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-metil-benzoico y yododioruro de fenilo, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 5

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

Punto de fusión del clorhidrato: descomposición a partir de 120°C.

30 Preparada a partir de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 4-amino-5-nitro-benzoico y cloro,

1 análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 6

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

Punto de fusión: 173 a 177°C.

Preparada a partir de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-nitro-benzoico y bromo, análogamente al Ejemplo 3.

10

Ejemplo 7

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

Punto de fusión 102 a 104°C.

15

Punto de fusión del clorhidrato: 143 a 149°C.

Preparada a partir de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-5-metil-benzoico y bromo, análogamente al Ejemplo 3.

20

Ejemplo 8

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

25

4,1 g de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-amida de ácido 2-amino-3-trifluorometil-benzoico se disuelven en 100 ml de cloroformo y se mezclan con 1,2 ml de cloruro de sulfurilo. Se deja en reposo durante 20 horas a aproximadamente 20°C, se extrae con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca la fase orgánica y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en isopropanol. Por adición de ácido clorhídrico en isopropanol se separa por

30

1 cristalización el clorhidrato del compuesto arriba menciona
do. Se filtra con succión y se recristaliza en isopropanol.
Después de secar en aire, el punto de fusión es de 192 a
194°C (con descomposición).

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

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

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

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

Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-
-amida de ácido 2-amino-3,5-dicloro-benzoico. Punto de fu-
sión 190 a 192°C.

20 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.

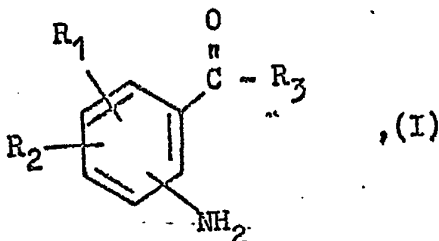
Clorhidrato de N-[1-etil-pirrolidinil-(2)-metil]-
-amida de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico.
Punto de fusión 170 a 173°C.

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

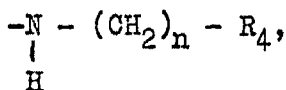
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

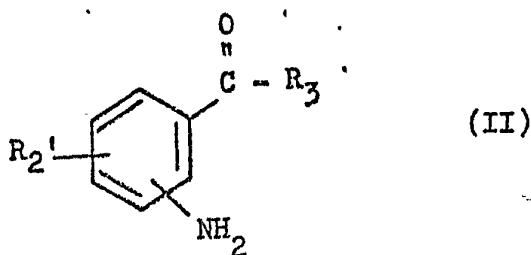


en la que R_3 significa un grupo alcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholamino con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo bencilamino o quinuclidinilamino, o un radical de la fórmula:



en la que R_4 significa un grupo pirídilo o un grupo pirrolidinilo o piperidilo sustituido en posición 1 con un grupo alcohol 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 cloro o bromo, y R_2 significa el grupo trifluorometilo o nitro, o, cuando

1 R_4 representa un grupo pirrolidino o piperidilo sustituido
 en posición 1 con un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de car-
 bono, también un átomo de flúor, cloro, bromo o el grupo me-
 5 tilo, debiendo representar R_1 y/o R_2 un átomo de cloro o
 bromo en posición "orto" y/o "para" respecto al grupo ami-
 no, así como de sus sales por adición de ácido fisiológica-
 mente compatibles; con ácidos inorgánicos u orgánicos, ca-
 racterizado porque se halogena un derivado de ácido amino-
 benzoico de la fórmula general



15 en la que R_3 es como se ha definido al principio y R_2' re-
 presenta un átomo de hidrógeno o tiene los significados men-
 cionados al principio para R_2 , o sus sales por adición de
 ácido; y, si se desea, seguidamente se transforma un compues-
 20 to obtenido de acuerdo con la invención, de la fórmula gene-
 ral I, en una sal por adición de ácido fisiológicamente
 compatible con un ácido inorgánico u orgánico.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque la reacción se realiza en un disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª
 y 2ª, caracterizado porque la halogenación se realiza a una
 temperatura comprendida entre -20°C y 50°C .

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
 amidas de ácidos amino-benzoicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

30

1 cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 02. JUL. 1977

P.A.

Alberto de Elizburu
Por Poder.

5

10

15

20

25