

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

-5 ENE. 1979

ES

NUMERO

770867

A1



ESPAÑA

Se inscribe en el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

FECHA DE PRESENTACION

16 JUN. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77 18511	16 Junio 1977	Francia

34 FECHA DE PUBLICIDAD	35 CLASIFICACION INTERNACIONAL	36 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C7C	---

37 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparación de derivados de benzoil-2 cloro-4 glicinánilidas"

38 SOLICITANTE (S)

PIERRE FABRE S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

125, rue de la Faisanderie, 75016 París, Francia

39 INVENTOR (S)

G. Mouzin, H. Cousse, A. Stenger y S. Casadio

40 TITULAR (S)

41 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

330 063
EX-FR

UNE A-4 MOD. 2106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

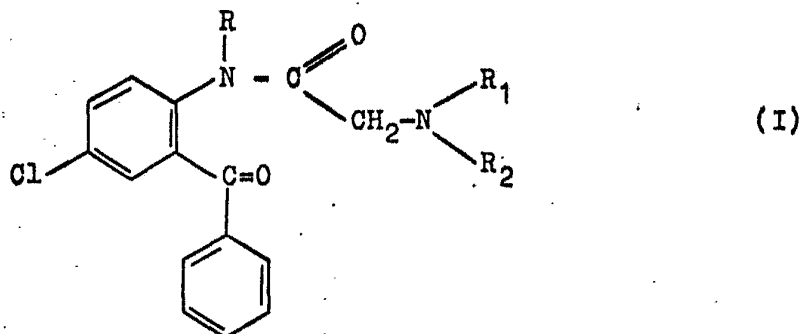
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de PIERRE FABRE S.A., de nacionalidad francesa, domiciliada en 125, rue de la Faisanderie, 75016 París, Francia, por "Procedimiento de preparación de derivados de benzoin-2 cloro-4 glicinánilidas", con prioridad de la solicitud francesa 77 18511 de fecha 16 Junio 1977.

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de los derivados que responden a la fórmula general I: - - - - -



en la cual: - - - - -

R, R₁ y R₂ pueden representar un átomo de hidrógeno, un grupo alcoflo lineal o ramificado, un grupo alcenilo o un grupo alcinilo; - - - - -

5.

R₁, R₂ y R son idénticos o diferentes, pudiendo ser uno de estos substituyentes un ciclo de 3 a 6 eslabones saturado o aromático eventualmente substituidos, y además los ciclos pueden comprender uno o dos heteroátomos tales como el oxígeno, el azufre o el nitrógeno; - - - -

10.

R, R₁ y R₂ pueden ser también unas cadenas alifáticas funcionalizadas por ejemplo que contienen unas funciones éter-óxidos, alcoholes, amino, dialcoilamino, ciano; y - - - - -

15.


$N \begin{matrix} \diagup R_1 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$ puede ser un ciclo de tipo piperacino, piperacino substituido, piperidinio, morfolino, imidazoil, piroolidino. - - - - -

La presente invención se refiere más particularmente a los compuestos de fórmula I en la cual: - - - - -

20.

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoflo, alcenilo, alcinilo, alcoilamino, o -CH₂-cicloalcoflo de 3 a 6 eslabones; - - - - -

R₁ y R₂ pueden ser idénticos o diferentes y se eligen entre el hidrógeno, los grupos alcoflo, hidroxialcoflo,

- alcoxialcoflo, aciloxialcoflo, arilo, aralcoflo eventualmente substituido una o varias veces por un radical alcoxi, alcenilo, alcinilo eventualmente substituido una o varias veces por un radical alcoflo inferior, al-
5. coilamino, cicloalcoflo de 3 a 6 eslabones y eventualmente substituido sobre el carbono en alfa por un radical alcinilo, los heterociclos saturados o no de 5 a 6 eslabones que contienen 1 a 2 átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y eventualmente substituidos en el segundo
10. átomo de nitrógeno por un radical alcoflo o aralcoflo, así como los radicales alcoil(inferior)-heterocíclicos correspondientes; con la condición de que: - - - - -
- cuando R y R₁ representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoflo inferior, R₂ es siempre diferente del hidrógeno, de un alcoflo inferior o del grupo $-(CH_2)_n$ - con n = 0, 1, 2; - - - - -
15. cuando R₁ representa un átomo de hidrógeno, R₂ es siempre diferente del grupo hidroxialcoflo; - - - - -
- cuando R es diferente de un átomo de hidrógeno, los grupos R₁ y R₂ pueden además formar con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo nitrogenado con 5 ó 6 eslabones comprendiendo eventualmente un segundo heteroátomo elegido entre el oxígeno y el nitrógeno, estando dicho heterociclo eventualmente substituido,
20. preferentemente en el segundo átomo de nitrógeno,
- 25.

por un radical alcofílo inferior o aralcofílo. - - - - -

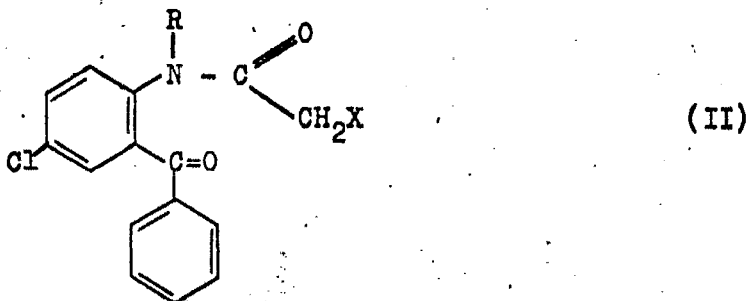
Se dará a continuación una explicación ilustrativa de algunas significaciones dadas a propósito de los radicales R, R₁ y R₂. Los grupos alcofílo designan unos grupos alcofílo con cadena lineal o ramificada, tales como metilo,

5. etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tertbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, tertpentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, etc. Los substituyentes alcoxi pueden por ejemplo elegirse entre los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc. Los grupos aralcofílo pueden elegirse entre los grupos bencilo, fenetilo, fenilpropilo, etc. Los grupos alcenilo pueden ser elegidos entre los grupos alilo, butenilo, pentadienilo, etc. Los grupos alcinilo pueden elegirse entre los grupos etinilo, propargilo, etc. Finalmente,
10. los heterociclos saturados o no se eligen por ejemplo entre los grupos pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirídilo, piracinilo, pirinidinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, etc. - - - - -
- 15.

20. La presente invención se aplica también a las sales de los compuestos de fórmula I obtenidas con ácidos terapéuticamente aceptables. A título de ejemplos no limitativos de sales de adición terapéuticamente o fisiológicamente aceptables, se pueden citar las sales de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, fosfórico y sulfúrico, y las sales de ácidos orgánicos, tales como los ácidos succínico,
- 25.

tartárico, etc. -----

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I se caracteriza porque se condensa un compuesto de fórmula general II: -----



5. en la cual: -----

R tiene la significación dada a propósito de la fórmula general I y X representa un átomo de halógeno, -----

con una amina de fórmula general III -----



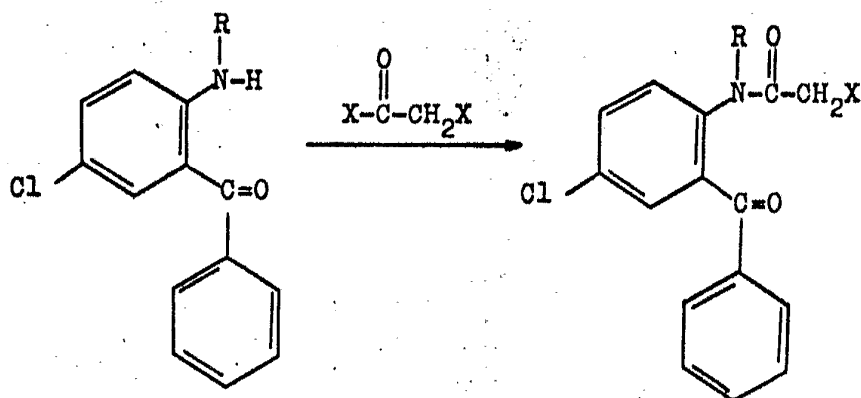
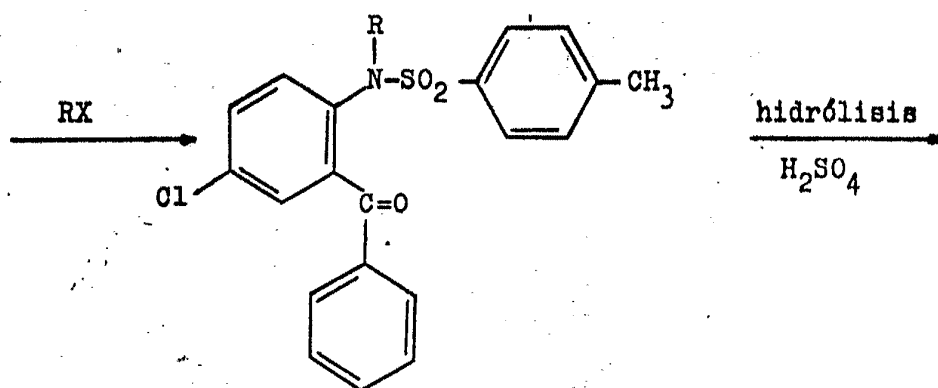
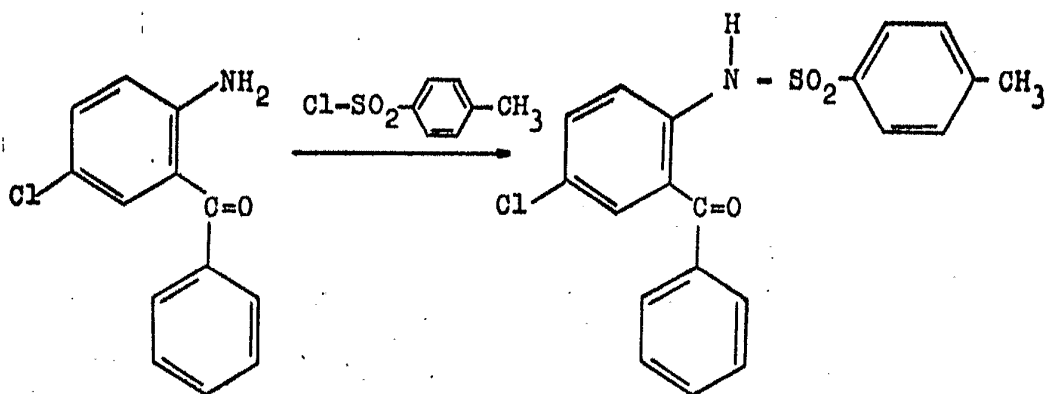
en la cual: -----

10. R₁ y R₂ tienen la significación dada a propósito de la fórmula general I. -----

Los productos de partida de fórmula general II pueden ser preparados según uno de los esquemas de reacción si-

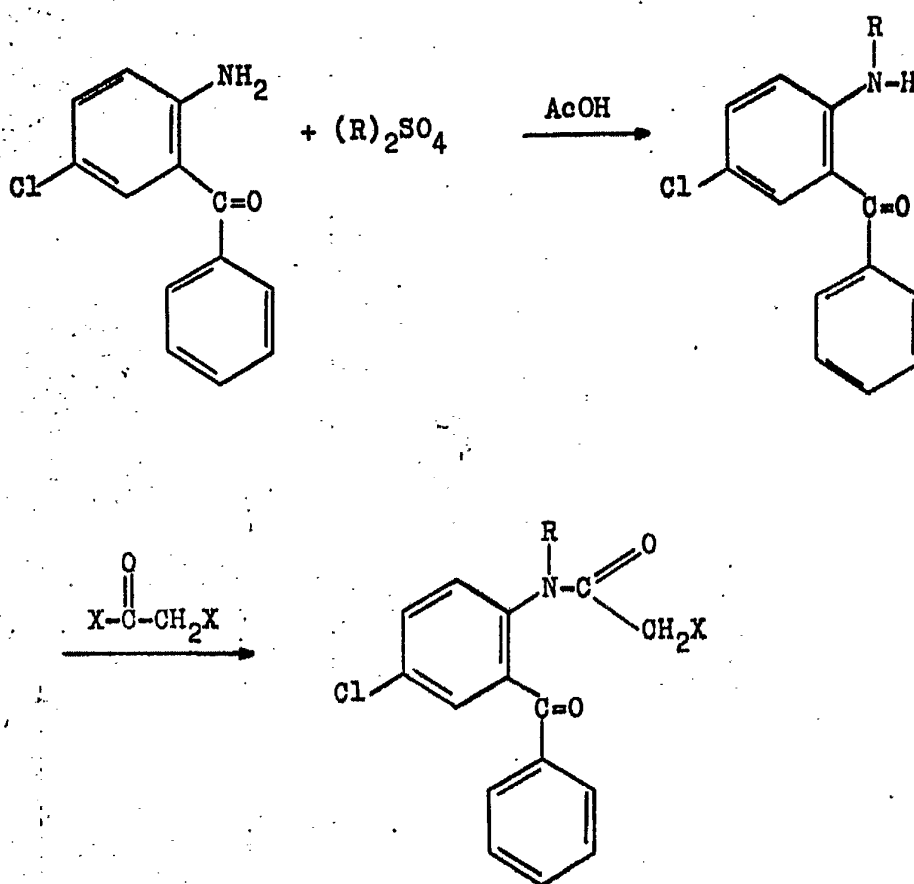
guientes: - - - - -

a) Procedimiento al tosilato



teniendo X y R las definiciones dadas precedentemente.

b) Procedimiento al sulfato de alcohilo



5. La presente invención se refiere finalmente a la aplicación de los compuestos de fórmula general I como medicamentos dotados de actividad sobre el sistema nervioso central y en particular como agentes ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos o como agentes de relajación muscular.

lar. - - - - -

La presente invención se describirá a continuación más en detalle a propósito de los ejemplos no limitativos siguientes: - - - - -

5. Ejemplo 1

Clorhidrato de N-isopropil, N'metil (benzoil-2 cloro-4) glicinilida

a) Preparación de la tosilamido-2 cloro-5 benzofenona

10. A una solución de 208,5 g (0,9 moles) de amino-2 cloro-5 benzofenona en 500 cm³ de piridina, se adicionan 190,6 g de cloruro de tosilo de manera que la temperatura del medio de reacción no sobrepase de 48°C. Después de esta adición se mantiene la agitación durante 15 minutos, y después se lleva a 100°C durante 1 hora. - - - - -

15. Se obtiene así una solución homogénea de color oscuro. Se deja volver a temperatura ambiente, después se hidroliza el medio de reacción vertiéndolo en 4 litros de ácido clorhídrico 3 N en presencia de hielo. Se obtiene entonces un aceite espeso que cristaliza. - - - - -

20. Los cristales se recuperan por filtración, después se disuelven estos cristales en dos litros de acetato de etil

lo, se decanta la fase acuosa formada, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se decolora por adición de negro animal. Después de filtración, se evapora la fase orgánica. Se recupera un residuo bruto cristalizado que se tritura en éter de petróleo. La coloración desaparece en parte y se obtienen después de filtración y secado 330 g de cristales amarillo pálido. Rendimiento 95%. - - - - -

Punto de fusión: 123,5°C

Cromatografía sobre placa:

- 10. - soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 10/90
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,26

15. b) Preparación de la N-metil tosilamido-2 cloro-5 benzofenona

Se disuelven 308,7 g (0,8 moles) de tosilamido-2 cloro-5 benzofenona en dos litros de tolueno, después se adiciona, manteniendo el medio de reacción a 20°C, una solución de 18,5 g (0,805 átomos/gramo) de sodio en 300 cm³ de metanol. - - - - -

Se mantiene la agitación 15 minutos y después se adicionan gota a gota 201,8 g de sulfato de metilo. - - - -

Se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y

se deja una noche en reposo, después se lleva a 50°C durante dos horas y a 70°C durante 3 horas. - - - - -

5. Se adiciona un litro de sosa 3 N y se agita durante 1/2 horas. Se decanta, se lava 3 veces con agua hasta pH neutro, después se seca sobre sulfato de sodio y se decolora con negro animal. Se filtra, se evapora hasta sequedad, siendo el aceite espesor obtenido disuelto en etanol. Se obtiene, helando, unos cristales que se recristalizan en etanol. - - - - -

10. Se recuperan, después de filtración y secado, 279,5 g de cristales blancos. Rendimiento 87%. - - - - -

Punto de fusión: 105°C

Cromatografía sobre placa:

- 15.
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
 - solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 10/90
 - revelado: UV y yodo
 - Rf: 0,24

c) Preparación de la metil-amino-2 cloro-5 benzo-
fenona

20. En 600 g de hielo, se adicionan lentamente 1400 cm³ de ácido sulfúrico al 96%. Se lleva a 110°C y después se adicionan 240 g (0,6 moles) de N-metil tosilamido-2 cloro-5 benzofenona, manteniendo 20 minutos a esta temperatura y se de-

ja volver a temperatura ambiente. - - - - -

5. Se vierte en 6 litros de agua helada, la base libre, relarga y cristaliza. Se recuperan los cristales por filtración. Se disuelven estos cristales en 1,5 litros de acetato de etilo, se decanta la fase acuosa y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtración y concentración se recuperan 124,5 g de cristales amarillos. Rendimiento 85%. - - - - -

Punto de fusión: 94°C

10. Cromatografía sobre placa:
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 10/90
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,55

15. Advertencia :

La metilamino-2 cloro-5 benzofenona puede ser también preparada por metilación directa de la amino-2 cloro-5 benzofenona según el modo operatorio siguiente: - - - - -

20. A una suspensión de 100 g de amino-2 cloro-5 benzofenona en 500 cm³ de ácido acético, se adicionan 42 cm³ de sulfato de metilo y se lleva 2 horas a reflujo. - - - - -

Se hidroliza con dos litros de agua y se extrae con cloroformo. - - - - -

Se seca la fase orgánica sobre el sulfato de sodio. - - - - -

Después de evaporación de la fase orgánica, se recupera un aceite que cristaliza lentamente. Por recristalización en metanol se obtienen 70,8 g de cristales amarillos.
5. Rendimiento: 86%. - - - - -

Punto de fusión: 93,5°C

d) Preparación de la N-metil (benzoil-2 cloro-4)fenil bromoacetamida

10. Se hiela a 0°C una solución de metilamino-2 cloro-5 benzofenona en una mezcla de 200 cm³ de benceno y 100 cm³ de éter y se adicionan gota a gota en 25 minutos 5,8 cm³ de cloruro de bromoacetilo en solución en 40 cm³ de éter. Se deja una noche bajo agitación a temperatura ambiente.
15. Después se evapora hasta sequedad. El residuo aceitoso triturado en éter de petróleo cristaliza rápidamente. Se filtra, se lava con éter de petróleo, y después se disuelve en acetato de etilo y se decolora con negro animal. Después de filtración y concentración, precipitación por éter de petróleo y filtración, se recuperan 19,3 g de producto.
20. Rendimiento: 82%. - - - - -

Punto de fusión: 90°C

Cromatografía sobre placas

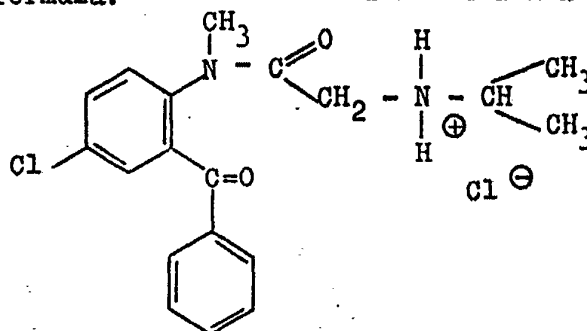
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 25/75
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,43

5. e) Preparación del clorhidrato de N-isopropil, N' metil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

A una solución de 34 cm³ de isopropilamina en 200 cm³ de acetona, se adiciona en porciones con espátula 16,98 g de N-metil (benzoil-2 cloro-4) fenil bromacetamida. La disolución es inmediata y bastante exotérmica. - - - - -

Después de adición del derivado bromado, se calienta 6 horas a 45°C y después se deja una noche en reposo y se evapora a sequedad a presión reducida. Se toma de nuevo el residuo por una solución bicarbonatada y se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se decolora con negro animal. Después de filtración, se evapora a sequedad. El aceite residual es tratado por una solución etanólica saturada de ácido clorhídrico. - - - - -

Se adiciona éter etílico para facilitar la cristalización, se filtra y se seca. Se recuperan 13,18 g de producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 381,29

Cristales blancos

Punto de fusión: 239°C

5.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,53

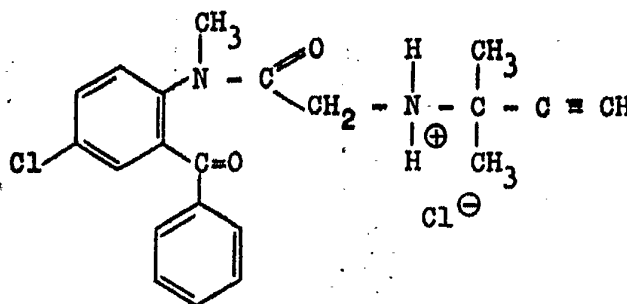
10.

Solubilidad : soluble en el agua al 1%.

Ejemplo 2

Clorhidrato de N-metil N'-dimetil-1-1 propargil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

15. De manera análoga a la del ejemplo 1, pero utilizando la dimetil-1-1 propargilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 405,33

Cristales blancos

Punto de fusión: 185^o-186^oC

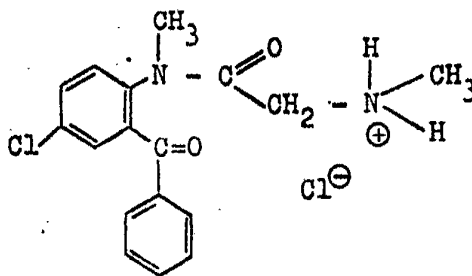
Cromatografía sobre placa:

- 5.
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
 - solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 50/50
 - revelado: UV y yodo
 - Rf: 0,37
- Solubilidad: soluble en agua al 1%.

Ejemplo 3

Clorhidrato de N-N' dimetil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

10. De manera análoga a la del ejemplo 1, pero utilizando la metilamina, se obtiene el producto de fórmula: - -



Fórmula bruta: C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 353,25

Cristales blancos

15. Punto de fusión: 180^oC

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

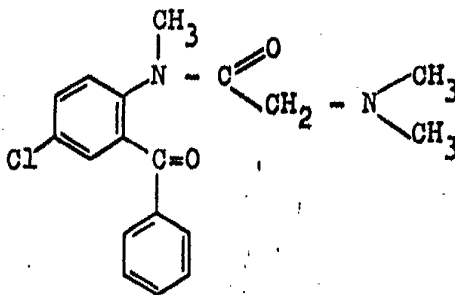
- Rf: 0,37

Solubilidad: soluble en agua al 15%.

Ejemplo 4

5. N-N'-N' trimetil (benzoil-2 cloro-4) glicinamida

De manera análoga a la del ejemplo 1, pero utilizando la dimetilamina, se obtiene el producto de fórmula: -



Fórmula bruta: $C_{18}H_{19}Cl N_2O_2$

Masa molecular: 330,8

10.

Cristales blancos

Punto de fusión: 95,5°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solventes: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

15.

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,34

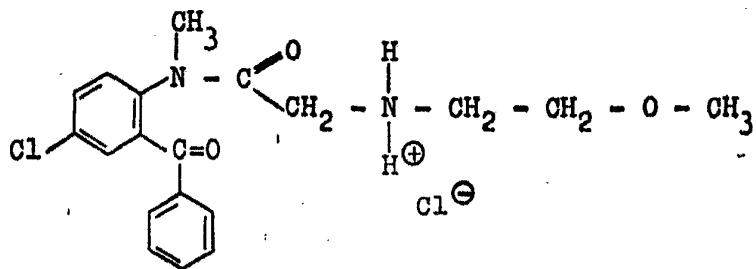
Espectro infrarrojo: ν_{C-H} aromático a 3060 cm^{-1} ;
 $\nu_{C=O}$ a 1660 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ a 1590 cm^{-1} .

Solubilidades: insoluble en agua. Soluble al 20% en etanol a 95°GL y en la dimetilformamida.

Ejemplo 5

5. Clorhidrato de N-metil N'(metoxi-2' etil) (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la metoxi-2 etilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



10. Fórmula bruta: $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$

Masa molecular: 397,29

Cristales blancos

Punto de fusión: 160°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

15. - solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,52

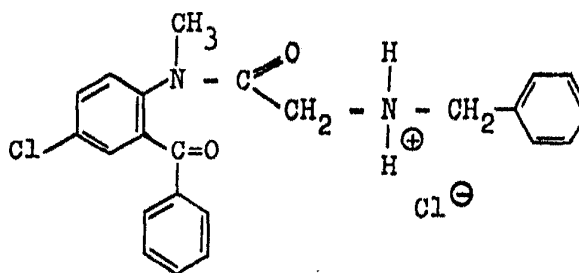
Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ a 1665 cm^{-1} y $\nu_{C=O}$ a 1595 cm^{-1}

Solubilidad: soluble en agua al 50%.

Ejemplo 6

Clorhidrato de N-metil N' bencil (benzoil-2 cloro-4) glicin-anilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
5. pero utilizando la bencilamina, se obtiene el producto de
fórmula: - - - - -



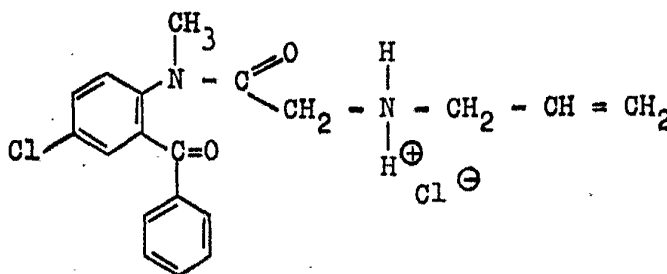
- Fórmula bruta: $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$
Masa molecular: 429,35
Cristales de color beige
10. Punto de fusión: 150°C
Cromatografía sobre placa:
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo
- revelado: UV y yodo
15. - Rf: 0,23
Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ a 1662 y 1676 cm^{-1}
Solubilidad: soluble en agua al 2,5%.

Ejemplo 7

Clorhidrato de N-metil N' alil (benzoil-2 cloro-4) glicinani-

lida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la alilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



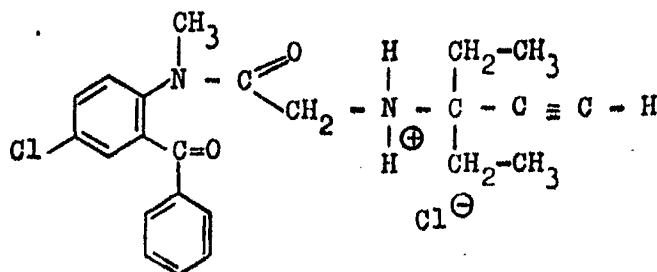
5. Fórmula bruta: $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_2$
Masa molecular: 379,29
Cristales blancos
Punto de fusión: 190°C
Cromatografía sobre placa:
10. - soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,56
Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ a 1663 cm^{-1} y $\nu_{C=C}$ a 1598 cm^{-1}
15. Solubilidad: soluble en agua al 3%.

Ejemplo 8

Clorhidrato de N-metil N' (diel-1'-1' propargil) (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,

pero utilizando la dietil-1-1 propargilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 433,35

5.

Cristales blancos

Punto de fusión: 191°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo

10.

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,73

Espectro infrarrojo: ν_{N-H} a 3165 cm^{-1} ; $\nu_{C\equiv C}$ a 2105 cm^{-1} ;

$\nu_{C=O}$ (amida) a 1690 cm^{-1} y

$\nu_{C=O}$ (cetona) a 1675 cm^{-1} .

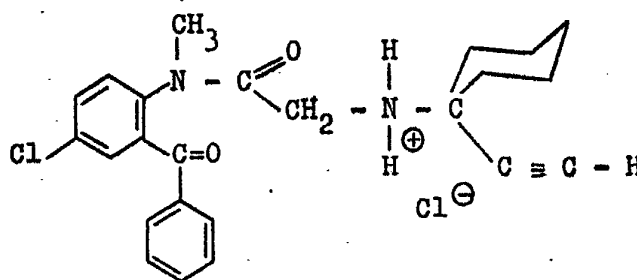
15.

Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 1% en el etanol a 95°GL y en la dimetilformamida.

Ejemplo 9

Clorhidrato de N-metil N'-(etinil-1' ciclohexilo) (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la etinil-1 ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{24}H_{25}Cl_2N_2O_2$

5. Masa molecular: 445,38

Cristales blancos

Punto de fusión: 193°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

10. - solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,31

Espectro infrarrojo: ν_{C-H} a 3180 cm^{-1} ; $\nu_{C\equiv C}$ a 2110 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ a 1675 cm^{-1} .

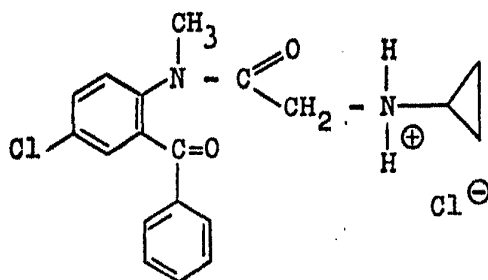
15. Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 3% en etanol a 95°C y al 2% en la dimetilformamida.

Ejemplo 10

Clorhidrato de N-metil N' ciclopropil (benzoil-2 cloro-4) gli-

oianilida

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la ciclopropilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

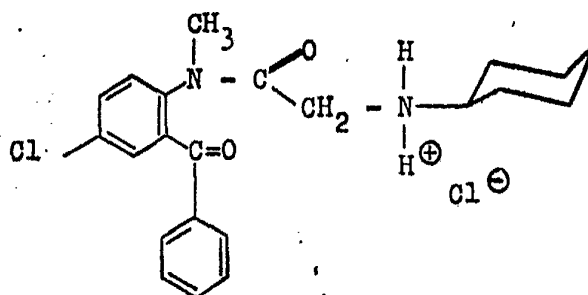


5. Fórmula bruta: $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_2$
Masa molecular: 379,26
Cristales blancos
Punto de fusión: 209°C
Cromatografía sobre placa:
10. - soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,27
15. Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ amida a 1670 cm^{-1} ;
 $\nu_{C=O}$ cetona a 1655 cm^{-1}
Solubilidad: soluble en agua al 1,3%.

Ejemplo 11

Clorhidrato de N-metil N'ciclohexil (benzoil-2 cloro-4) gli-
cinanilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
pero utilizando la ciclohexilamina, se obtiene el producto
de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 421,34

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 224°0

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,61

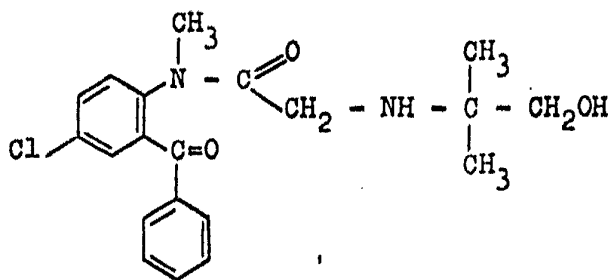
Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ a 1660 cm^{-1} y $\nu_{C=O}$ a 1588 cm^{-1}

Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 3% en etanol a 95°GL y al 1% en la dimetilformamida.

Ejemplo 12

N-metil N' (dimetil-1'-1' hidroxil-2' etil) (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
5. pero utilizando la amino-2 metil-2 propanol, se obtiene el
producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₀H₂₃Cl N₂O₃

Masa molecular: 374,86

Cristales amarillo-limón

10. Punto de fusión: 95°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo

- revelado: UV y yodo

15. - R_f: 0,19

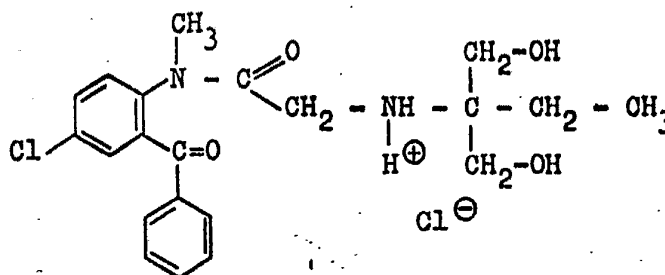
Espectro infrarrojo: $\nu_{\text{-OH}}$ a 3440 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ a 1655 cm⁻¹ y $\nu_{\text{C=C}}$ a 1598 cm⁻¹.

Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 10% en etanol a 95°C y al 25% en la dimetilformamida

Ejemplo 13

Clorhidrato de N-metil N'(etil-1' hidroximetil-1' hidroxil-2' etilo) (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
5. pero utilizando el amino-2 etil-2 propano diol-1-3, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$

Masa molecular: 441,36

Cristales amarillo claro

10. Punto de fusión: 191°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,47

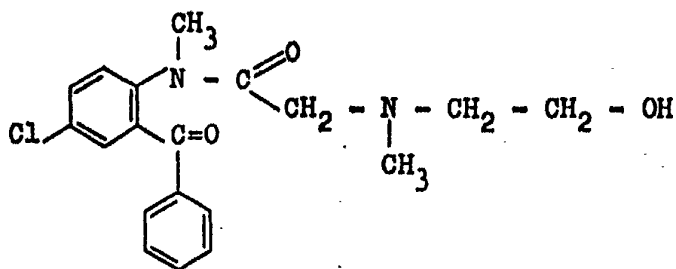
Espectro infrarrojo: ν_{-OH} a 3320 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ a 1660 cm^{-1} y $\nu_{C=C}$ a 1596 cm^{-1} .

Solubilidad: soluble en agua al 50%.

Ejemplo 14

N-N' dimetil-N'(hidroxi-2' etil) (benzoil-2 cloro-4) glicin-anilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la N-metil etanolamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₁₉H₂₁Cl N₂O₃

Masa molecular: 360,83

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 109°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,47

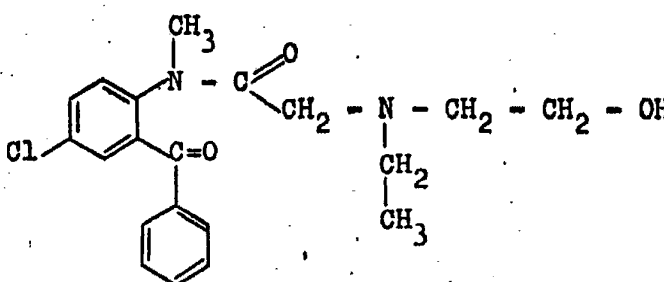
Espectro infrarrojo: ν_{-OH} a 3190 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ a 1668 cm⁻¹ y $\nu_{C=O}$ a 1592 cm⁻¹.

Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 20% en etanol a 95°C y en la dimetilformamida.

Ejemplo 15

N-metil N'etil N'(hidroxi-2' etil) (benzoil-2 cloro-4) glicinánilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
5. pero utilizando el etil amino-2 etanol, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{20}H_{23}Cl N_2O_3$

Masa molecular: 374,86

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 79°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,35

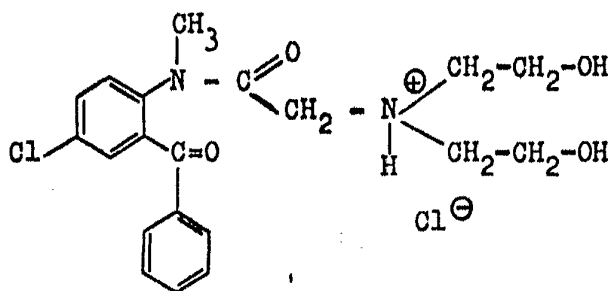
Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ a 1668 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ a 1592 cm^{-1} .

Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 10% en etanol a 95°CGL y al 30% en la dimetilformamida.

Ejemplo 16

Clorhidrato de N-metil N'-N' bis (hidroxi-2' etil) (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
5. pero utilizando la dietanolamina, se obtiene el producto de
fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_4$

Masa molecular: 427,33

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 174°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,35

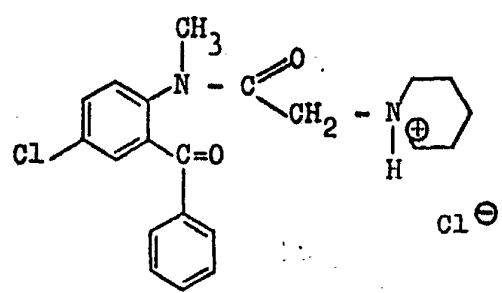
Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ a 1669 cm^{-1} y $\nu_{C=C}$ a 1596 cm^{-1} .

Solubilidad: soluble en agua al 5%.

Ejemplo 17

Clorhidrato de N-metil piperidino-2 (benzoil-2' cloro-4')
acetanilida

5. Como en el ejemplo 1, pero utilizando la piperidina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₁H₂₄Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 407,34

Cristales blancos

Punto de fusión: 140°0

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,55

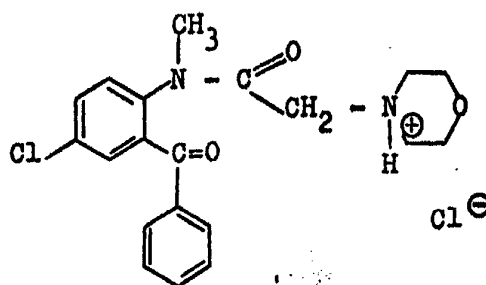
15. Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ (amida) a 1680 cm⁻¹;
 $\nu_{C=O}$ (cetona) a 1667 cm⁻¹; y
 $\nu_{C=O}$ a 1592 cm⁻¹.

Solubilidad: soluble en agua al 50%.

Ejemplo 18

Clorhidrato de N-metil morfolino-2 (benzoil-2' cloro-4') acetanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
5. pero utilizando la morfolina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₃

Masa molecular: 409,3

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 172°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

15. - R_f: 0,61

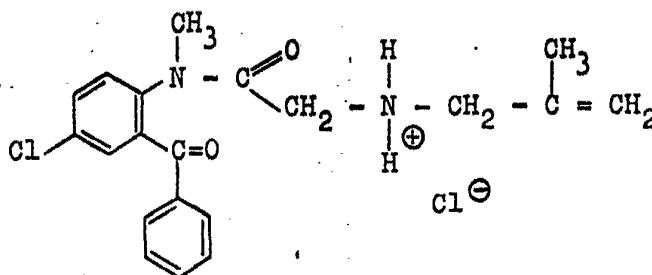
Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ a 1663 cm⁻¹ y $\nu_{C=C}$ a 1595 cm⁻¹

Solubilidad: soluble en agua al 10%.

Ejemplo 19

Clorhidrato de N-metil N'(metil-2' alil) (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
5. pero utilizando la metil-2 alilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 381,3

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 166°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

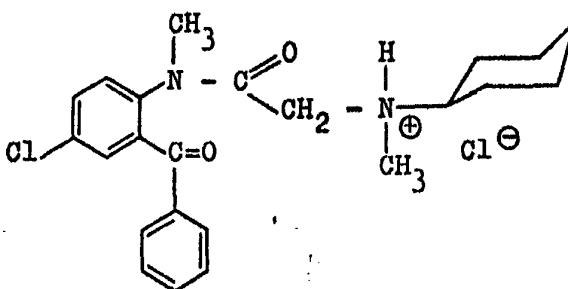
15. - Rf: 0,54

Solubilidad: soluble en agua al 5%.

Ejemplo 20

Clorhidrato de N-N' dimetil N' ciclohexil (benzoil-2 cloro-4) glicilalanilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la N-metil ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₃H₂₈Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 435,4

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 141^oC

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2
- revelado: UV y yodo

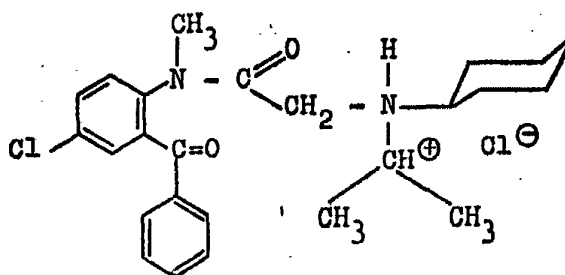
15. - Rf: 0,43

Solubilidad: Soluble en agua al 2%.

Ejemplo 21

Clorhidrato de N-metil N'isopropil N' ciclohexil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la N-isopropil ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 463,45

Cristales amarillos

10. Punto de fusión: 145°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,51

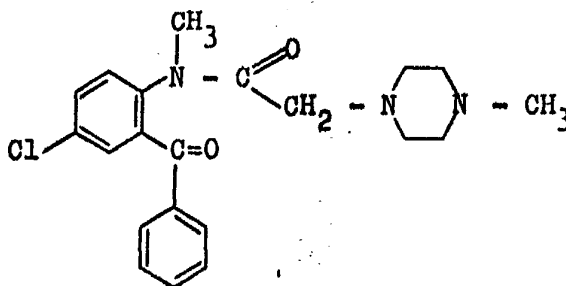
Solubilidad: soluble en agua al 5%.

Ejemplo 22

N-metil metil-4' piperacina-2 (benzoil-2 cloro-4) acetanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la N-metil piperacina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: $C_{21}H_{24}Cl N_3O_2$

Masa molecular: 385,89

Cristales blancos

Punto de fusión: 146°C

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,20

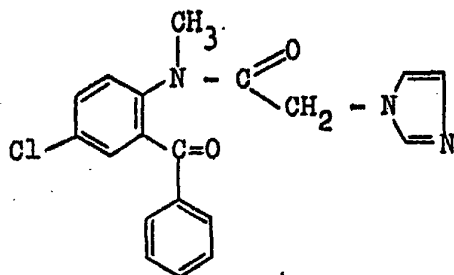
15.

Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 5% en etanol a 95°C y en la dimetilformamida.

Ejemplo 23

N-metil imidazolil-2 (benzoil-2 cloro-4) acetanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1,
pero utilizando el imidazol, se obtiene el producto de fórmula
5. la: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{19}H_{16}Cl N_3O_2$

Masa molecular: 353,81

Cristales blancos

Punto de fusión: 143°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,39

15. Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 10% en etanol a 95°C y al 20% en la dimetilformamida.

Ejemplo 24

Clorhidrato de N-metil (benzoil-2 cloro-4) glicinánilida

a) Preparación de la benzoil-2' cloro-4' bromacetanilida

5. A 300 g de hielo y a 231,6 g (1 mol) de amino-2 cloro-5 benzofenona en 1.200 cm³ de acetato de etilo, se añaden gota a gota en 1 h 30 un mol de bromuro de bromacetoilo en solución en 500 cm³ de acetato de etilo. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se decanta, se lava la fase orgánica con sosa N, después con agua hasta neutralidad. - - - - -

Se seca sobre sulfato de sodio, se decolora con negro animal, se filtra y concentra hasta sequedad. - - - - -

15. Se obtiene con un rendimiento de 96% el producto de punto de fusión 118°C (cristales blancos). - - - - -

b) Clorhidrato de N-metil (benzoil-2 cloro-4)glicinánilida

20. Se hiela hacia 5°C una solución de 38,72 g (0,11 moles) de benzoil-2' cloro-4' bromacetanilida en 250 cm³ de acetona y se adicionan gota a gota 93 cm³ (0,11 moles) de metilamina al 40% en agua. - - - - -

Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora a presión reducida. El aceite obtenido es

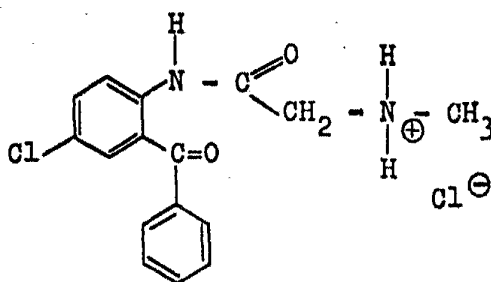
tomado de nuevo con éter, se lava con una solución bicarbonata y después con agua. - - - - -

Se seca sobre sulfato de sodio. Se filtra y se concentra. - - - - -

5. El aceite residual se disuelve en un mínimo de etanol. - - - - -

Esta solución es tratada con ácido clorhídrico en solución etanólica. - - - - -

Se recuperan, después de recristalización en etanol absoluto, 25,5 g (rendimiento 70%) de producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 339,22

Cristales blancos

15. Punto de fusión: 219°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo

- revelado: UV y yodo

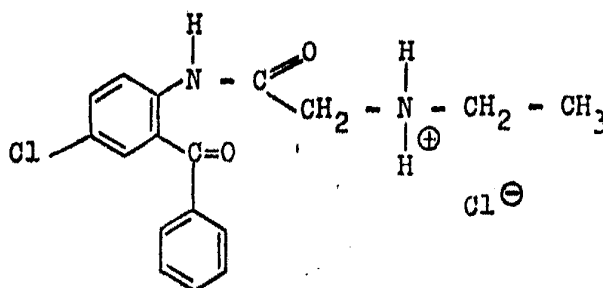
- Rf: 0,26

Solubilidad: soluble en agua al 3%.

Ejemplo 25

5. Clorhidrato de N-etil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera similar a la descrita en el ejemplo 24b), pero utilizando la etilamina, se obtiene el producto de fórmula:



Fórmula bruta: C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂

10. Masa molecular: 353,25

Cristales blancos

Punto de fusión: 185°0

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

15. - solvente: acetato de etilo

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,31

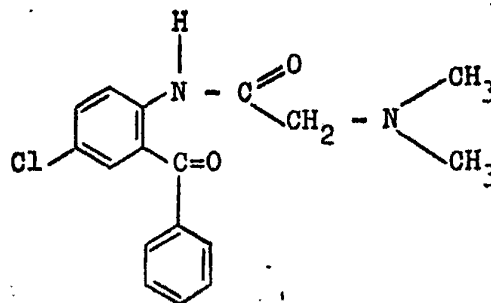
Solubilidad: soluble en agua al 25%.

Ejemplo 26

N-N-dimetil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la dimetilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: $C_{17}H_{17}Cl N_2 O_2$

Masa molecular: 316,79

Cristales amarillos

Punto de fusión: 121°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,41

15. Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 1% en etanol a 95°C y al 10% en la dimetilacetamida.

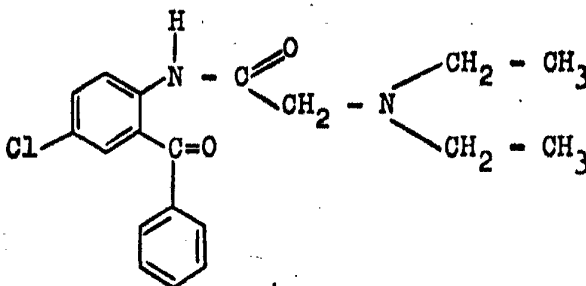
Ejemplo 27

N-N-dietyl (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la dietilamina, se obtiene el producto de

5.

fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{19}H_{21}Cl N_2O_2$

Masa molecular: 344,84

Cristales blancos

Punto de fusión: 75°0

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 25/75

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,25

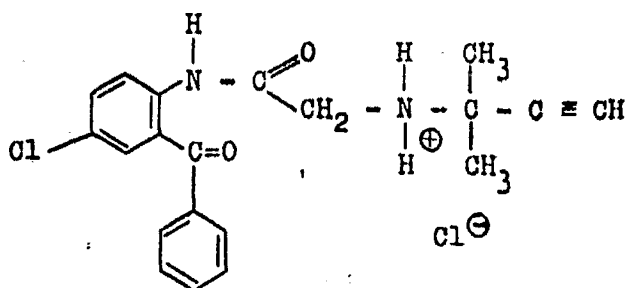
15.

Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 10% en etanol a 95°GL, al 50% en la dimetilformamida y la dimetilacetamida. Soluble al 100% en cloruro de metileno.

Ejemplo 28

Clorhidrato de N-dimetil-1-1 propargil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b),
5. pero utilizando la dimetil-1-1 propargilamina, se obtiene el
producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 391,3

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 186°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,71

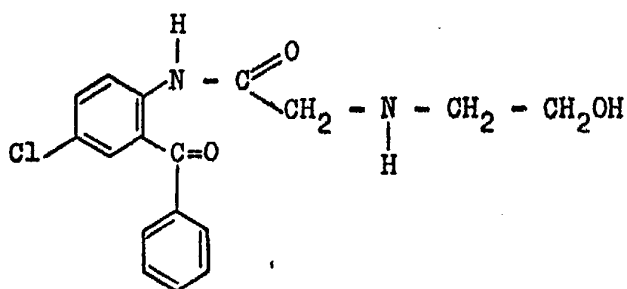
Solubilidad: soluble en agua al 2%.

Ejemplo 29

N-hidroxi-2 etil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando el aminoetanol, se obtiene el producto de

5. fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₁₇H₁₇Cl N₂O₃

Masa molecular: 332,78

Cristales blancos

Punto de fusión: 124°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: sílice 60 F 254 Merck

- solvente: butanol - ácido acético - agua 6/2/2

- revelado: UV y yodo

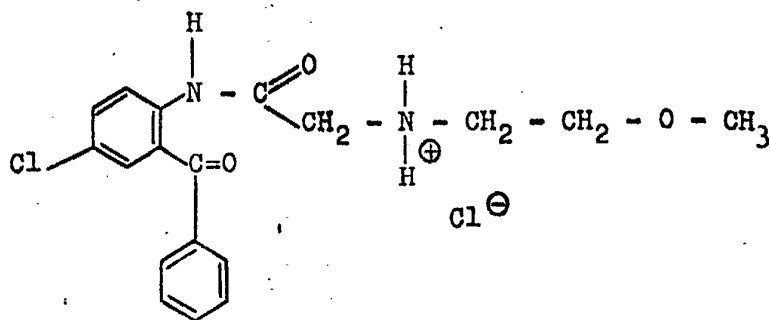
- Rf: 0,47

15. Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 4% en etanol a 95°GL y al 25% en la dimetilformamida.

Ejemplo 30

Clorhidrato de N-metoxi-2 etil (benzoil-2 cloro-4) glicinani-
lida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b),
5. pero utilizando la metoxi-2 etilamina, se obtiene el produc-
to de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃

Masa molecular: 383,26

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 168°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 50/50

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,23

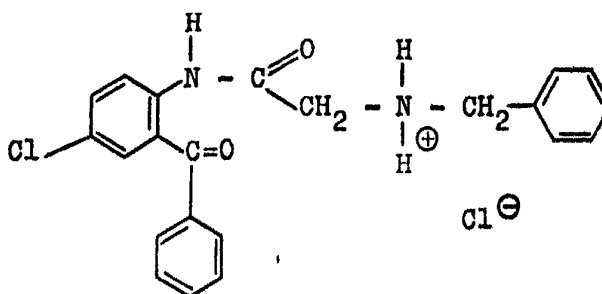
Solubilidad: soluble en agua al 50%.

Ejemplo 31

Clorhidrato de N-bencil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la bencilamina, se obtiene el producto de

5. fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 415,32

Cristales blancos

Punto de fusión: 170^o0

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,46

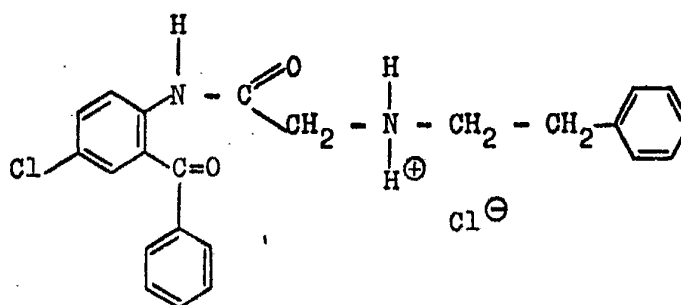
15. Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 5% en etanol a 95^oGL y en la dimetilacetamida.

Ejemplo 32

Clorhidrato de N-fenetil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la fenetilamina, se obtiene el producto de

5. fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 429,35

Cristales grises

Punto de fusión: 168°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 25/75

- revelado: UV y yodo

- R_f: 0,32

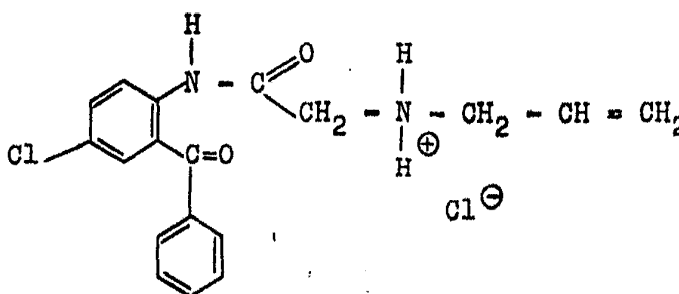
15. Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 5% en etanol a 95°GL y en la dimetilacetamida.

Ejemplo 33

Clorhidrato de N-alil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la alilamina, se obtiene el producto de fórmula:

5. mola: - - - - -



Fórmula bruta: C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 365,24

Cristales blancos

Punto de fusión: 177°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

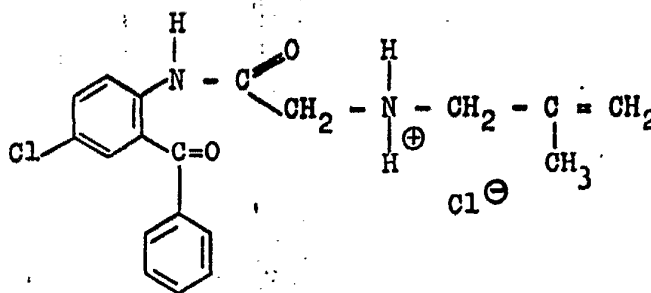
- R_f: 0,37

15. Solubilidad: soluble en agua al 7%.

Ejemplo 34

Clorhidrato de N-metil-2 alil (benzoil-2 cloro-4)glicinanilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la beta metil-alilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{19}H_{20}ClN_2O_2$

Masa molecular: 379,29

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 178°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,48

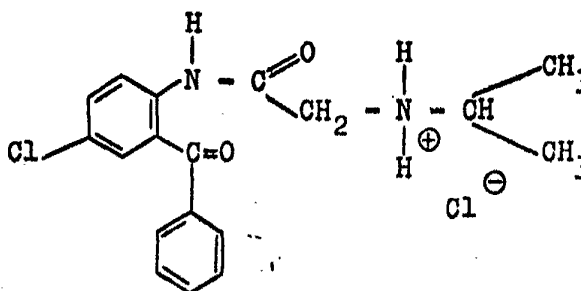
Solubilidad: soluble en agua al 0,7%.

Ejemplo 35

Clorhidrato de N-isopropil (benzoil-2 cloro-4)glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la isopropilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 367,26

Cristales blancos

Punto de fusión: 191°C

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,66

15.

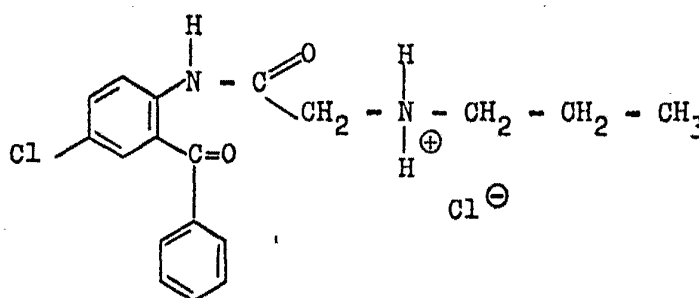
Solubilidad: soluble en agua al 1%.

Ejemplo 36

Clorhidrato de N-propil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la propilamina, se obtiene el producto de

5. fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 367,26

Cristales blancos

Punto de fusión: 191°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo

- revelado: UV y yodo

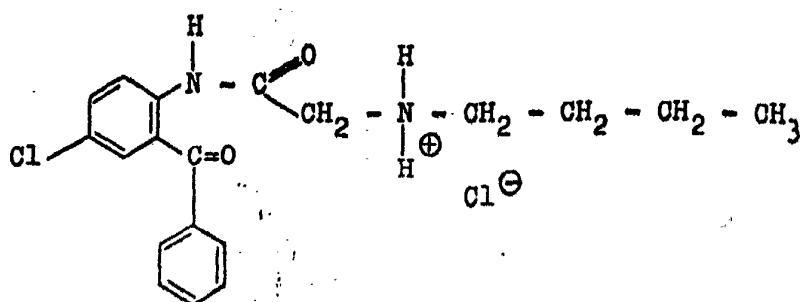
- Rf: 0,26

Ejemplo 37

Clorhidrato de N n-butil(benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la n-butilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 381,3

Cristales blancos

Punto de fusión: 166°C

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

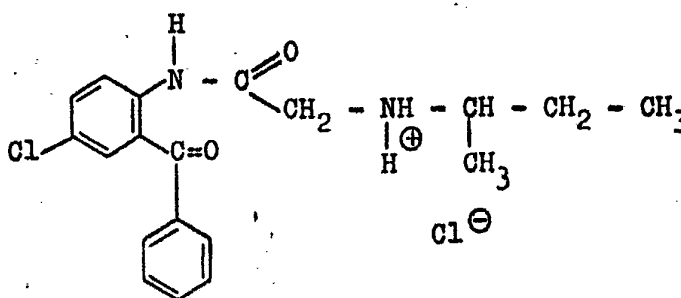
- Rf: 0,31

Ejemplo 38

Clorhidrato de N-secbutil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la secbutilamina, se obtiene el producto de

5. fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 381,3

Cristales blancos

Punto de fusión: 189°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

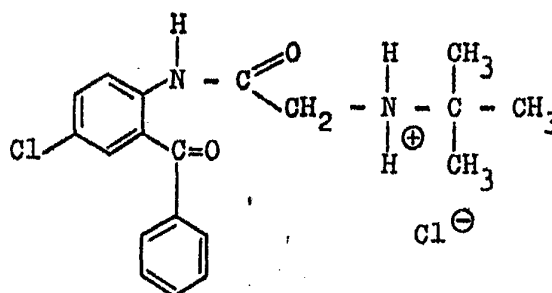
- Rf: 0,31

Ejemplo 39

Clorhidrato de N-terbutil (benzoil-2 cloro-4)glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la terbutilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 381,3

Cristales blancos

Punto de fusión: 200°0

10.

Cromatografía sobre placa:

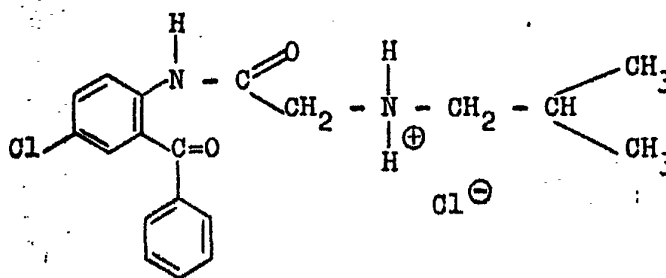
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,35

Ejemplo 40

Clorhidrato de N-isobutil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la isobutilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 381,3

Cristales blancos

Punto de fusión: 168°C

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

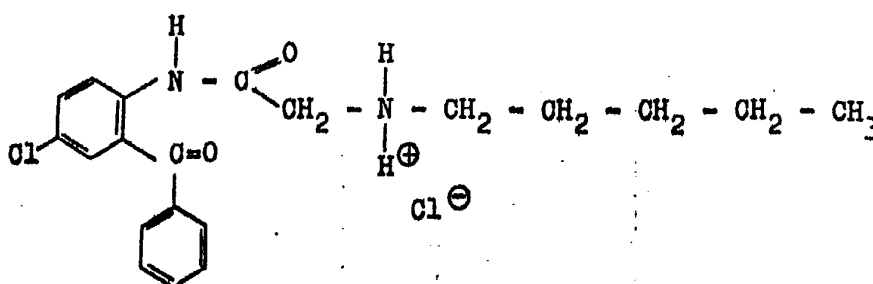
- R_f: 0,24

Ejemplo 41

Clorhidrato de N-pentil (benzoil-2 cloro-4) glicinamida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la pentilamina, se obtiene el producto de

5. fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 395,33

Cristales blancos

Punto de fusión: 176°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

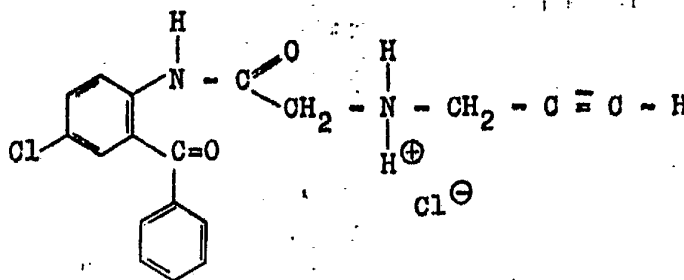
- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,37

Ejemplo 42

Clorhidrato de N-propargil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la propargilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 363,25

Cristales beige claro

Cromatografía sobre placa:

- 10.
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
 - solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
 - revelado: UV y yodo
 - R_f: 0,60

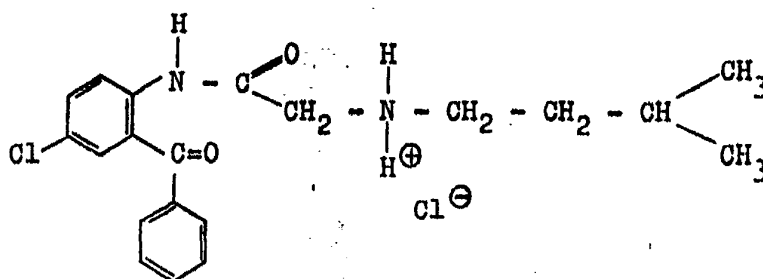
Ejemplo 43

Clorhidrato de N-isoamil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la isoamilamina, se obtiene el producto de

5.

fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 395,33

Cristales blancos

Punto de fusión: 194°C

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

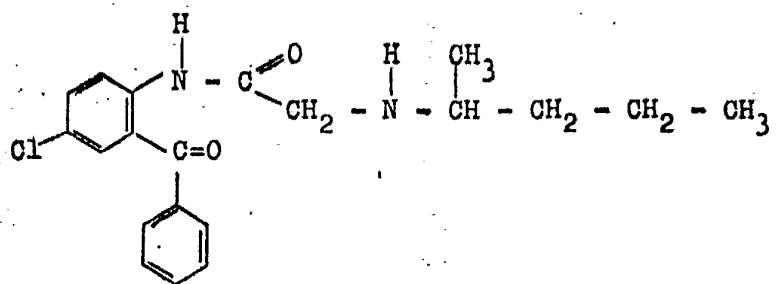
- Rf: 0,39

Ejemplo 44

N secpentil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando el amino-2 pentano, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: $C_{20}H_{23}Cl N_2O_2$

Masa molecular: 358,87

Cristales blancos

Punto de fusión: 77°C

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

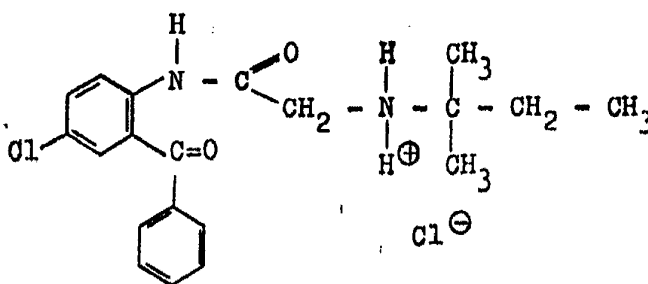
- Rf: 0,47

Ejemplo 45

Clorhidrato de N teramil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la teramilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

5.



Fórmula bruta: $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 395,33

Cristales blancos

Punto de fusión: 180°C

10.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo

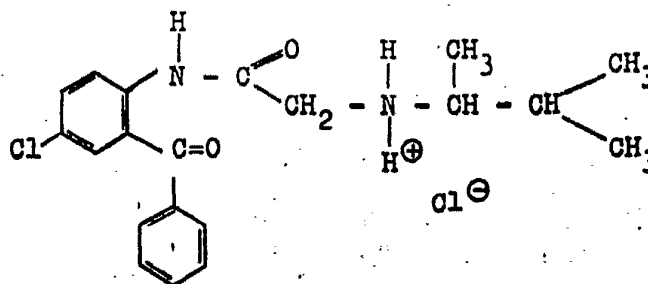
- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,62

Ejemplo 46

Clorhidrato de N(metil-3 butil-2) (benzoil-2' cloro-4') gli-
cinanilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b),
pero utilizando el amino-2 metil-3 butano, se obtiene el pro-
ducto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₀H₂₄Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 395,33

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 200°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck.

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

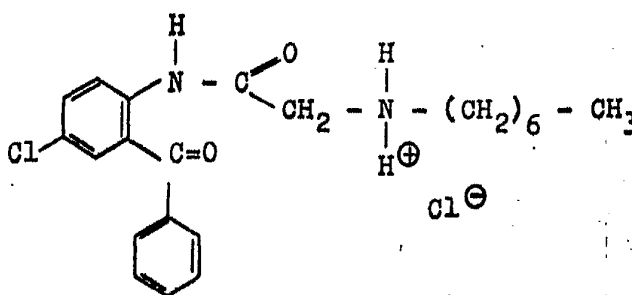
- revelado: UV y yodo

15. - R_f: 0,55

Ejemplo 47

N n-heptil (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la n-heptilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 423,38

Cristales blancos

Punto de fusión: 153°C

10.

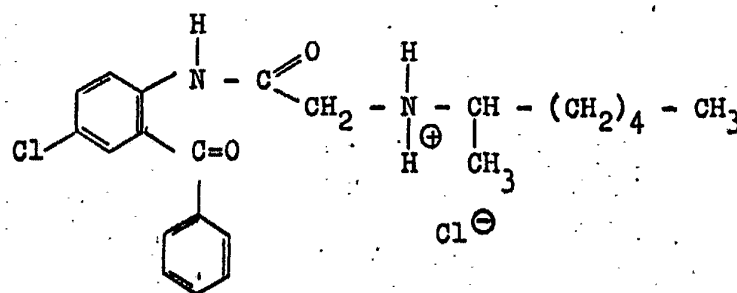
Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,54

Ejemplo 48

Clorhidrato de N seceptil (benzoil-2 cloro-4) glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando el amino-2 heptano, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₂H₂₈Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 423,38

Cristales color crema

Punto de fusión: 127°C

10. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

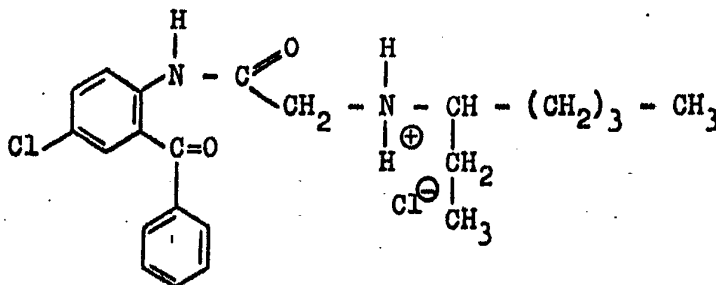
- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,35

Ejemplo 49

Clorhidrato de N (heptil-3) (benzoil-2' cloro-4') glicinani-
lida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo
5. 24 b), pero utilizando el amino-3 heptano, se obtiene el pro-
ducto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₂H₂₈Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 423,38

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 161°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

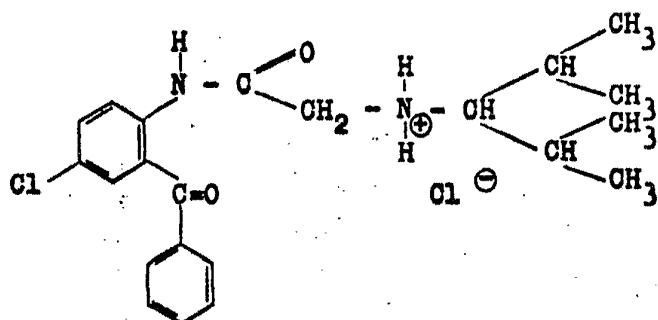
- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,53

Ejemplo 50

Clorhidrato de N-(dimetil-2-4 pentil-3) (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando el dimetil-2-4 amino-3 propano, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₂₂H₂₈Cl₂N₂O₂

Masa molecular: 423,38

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 182°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

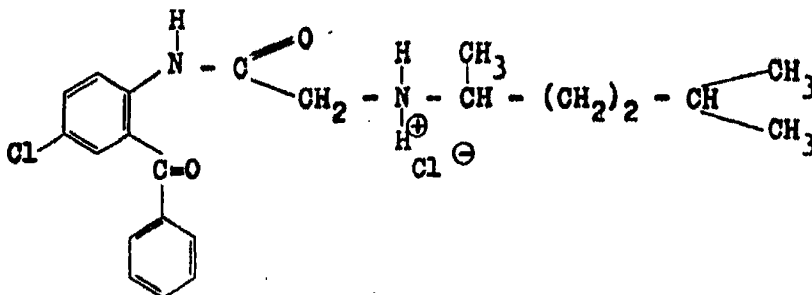
- revelado: UV y yodo

15. - Rf: 0,69

Ejemplo 51

Clorhidrato de N(dimetil-1-4 pentil) (benzoil-2 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la dimetil-1-4 pentilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

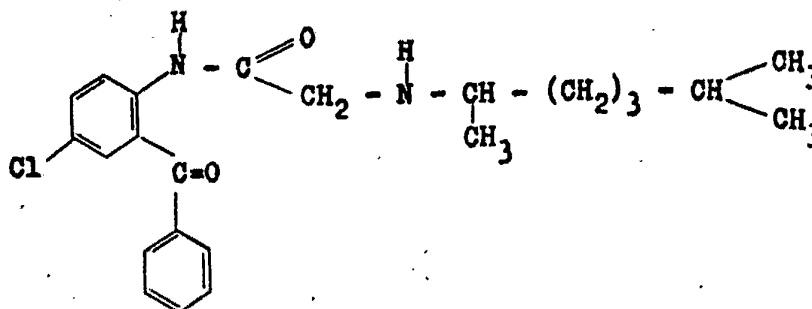


5. Fórmula bruta: $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_2$
Masa molecular: 423,38
Cristales blancos
Punto de fusión: 134°C
Cromatografía sobre placa:
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
10. - solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,60

Ejemplo 52

N (dimetil-1-5 hexil) (benzoil-2' cloro-4') glicinamilida

15. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b) pero utilizando la dimetil-1-5 hexilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{23}H_{29}Cl N_2O_2$

Masa molecular: 400,95

Cristales blancos

Punto de fusión: 71°0

5.

Cromatografía sobre placa:

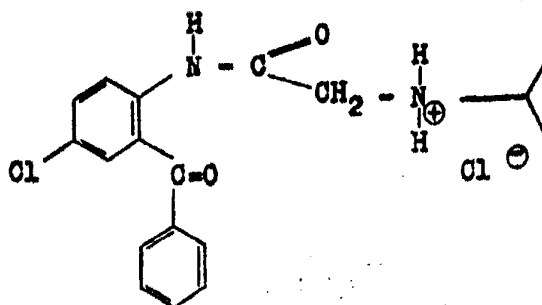
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,46

10.

Ejemplo 53

Clorhidrato de N ciclopropil (benzoil-2 cloro-4) glicinánilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la ciclopropilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 365,24

Cristales blancos

Punto de fusión: 180°C

5.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo

- revelado: UV y yodo

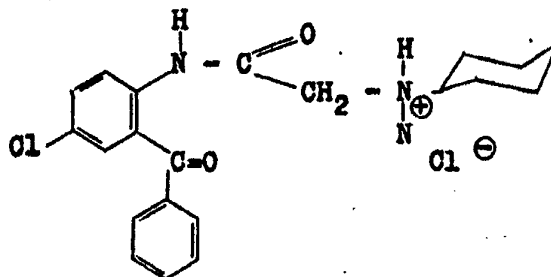
- Rf: 0,51

10

Ejemplo 54

Clorhidrato de N ciclohexil (benzoil-2 cloro-4) glicinañilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: -----



Fórmula bruta: $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Masa molecular: 407,34

Cristales blancos

Punto de fusión: 191°C

5. Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

- revelado: UV y yodo

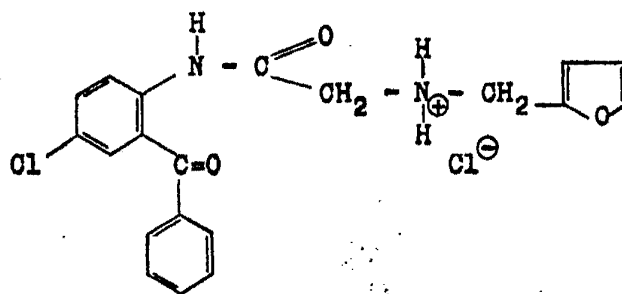
- Rf: 0,53

10. Ejemplo 55

Clorhidrato de N alfa-furfuril (benzoil-2 cloro-4) glicinani-
lida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b),
pero utilizando la alfa-furfurilamina, se obtiene el produc-
to de fórmula: -----

15.



Fórmula bruta: $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_3$

Masa molecular: 405,28

Cristales blancos

Punto de fusión: 160°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,73

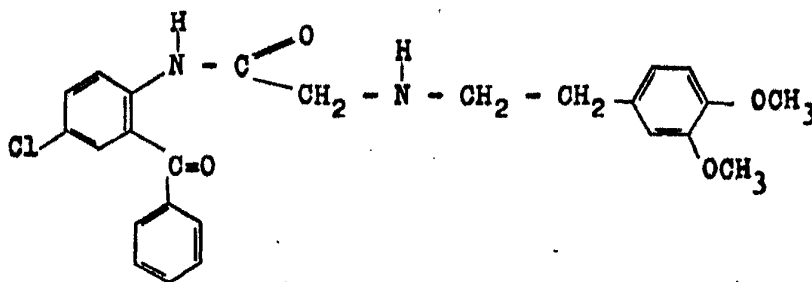
5.

Ejemplo 56

N homoveratril (benzoil-1 cloro-4) glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b) pero utilizando la homoveratrilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

10.



Fórmula bruta: $C_{25}H_{25}Cl N_2O_4$

Masa molecular: 452,94

Cristales de color beige

Punto de fusión: 123°C

15.

Cromatografía sobre placa:

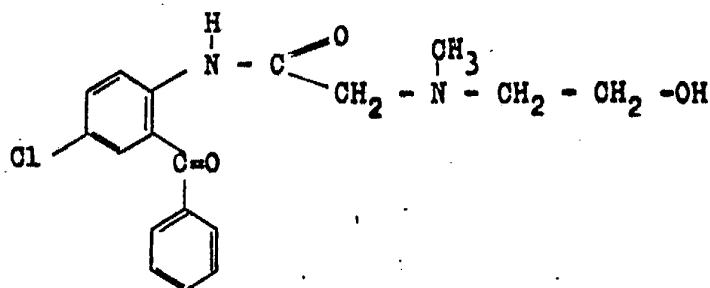
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,45

Ejemplo 57

N metil-N(hidroxi-2 etil) (benzoil-2' cloro-4') glicinanilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando la N metiletanolamina, se obtiene el producto de fórmula: -----



Fórmula bruta: C₁₈H₁₉Cl N₂O₃

Masa molecular: 346,8

Cristales blancos

10. Punto de fusión: 85,5°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70

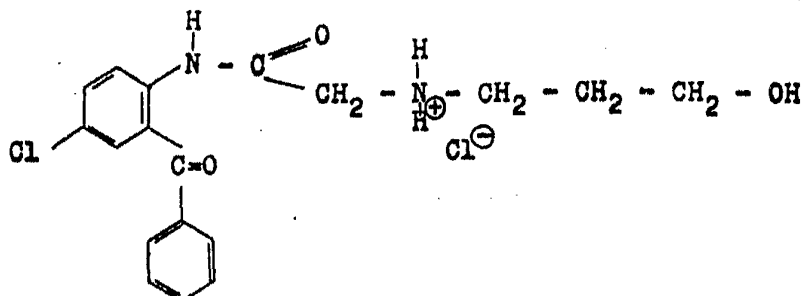
- revelado: UV y yodo

25. - Rf: 0,29

Ejemplo 58

Clorhidrato de N (hidroxi-3 propil) (benzoil-2' cloro-4') glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b) pero utilizando el amino-3 propanol, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

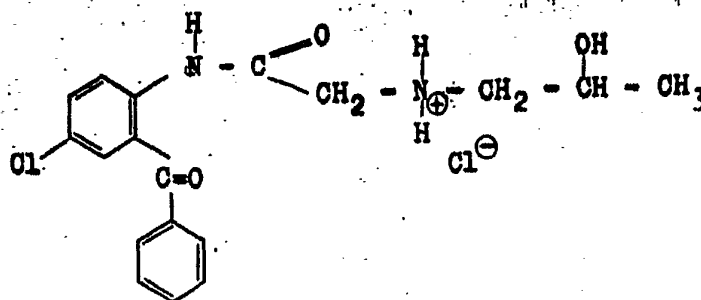


5. Fórmula bruta: C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃
Masa molecular: 383,26
Cristales blancos
Punto de fusión: 193°C
Cromatografía sobre placa:
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
10. - solvente: butanol-ácido acético-agua 6/2/2
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,44

Ejemplo 59

15. Clorhidrato de N (hidroxi-2 propil) (benzoil-2' cloro-4') glicinánilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando el amino-1 propanol-2, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃

Masa molecular: 383,26

Cristales blancos

Punto de fusión: 161°C

5.

Cromatografía sobre placa:

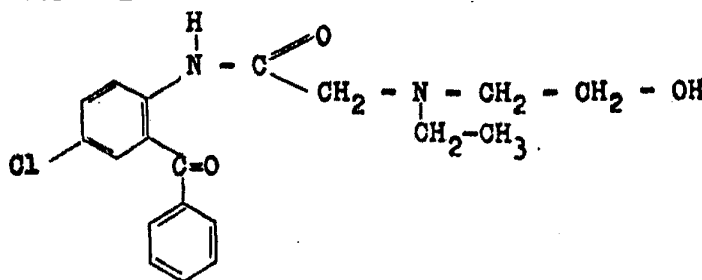
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo
- Rf: 0,46

10.

Ejemplo 60

N étil N (hidroxi-2 etil) (benzoil-2' cloro-4') glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando el etilamino-2 etanol, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{19}H_{21}Cl N_2O_3$

Masa molecular: 360,83

Cristales color crema

Punto de fusión: 85°C

5.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,64

10.

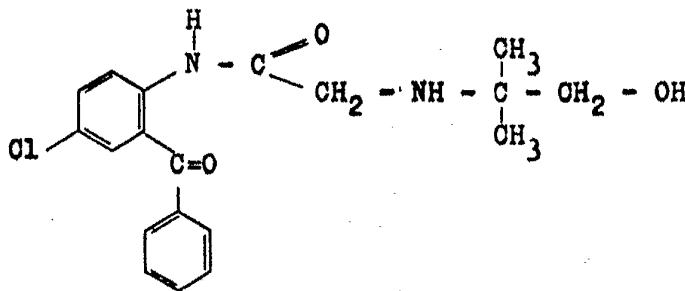
Ejemplo 61

N (dimetil-1-1 hidroxil-2 etil) (benzoil-2' cloro-4') glicinilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b), pero utilizando el amino-2 metil-2 propanol, se obtiene el

15.

producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: $C_{19}H_{21}Cl N_2O_3$

Masa molecular: 360,83

Cristales blancos

Punto de fusión: 116°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo

- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,51

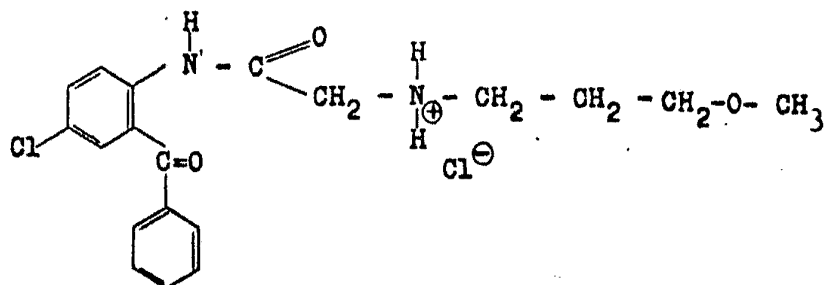
5.

Ejemplo 62

Clorhidrato de N (metoxi-3 propil) (benzoil-2' cloro-4')
glicinamilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b),
pero utilizando la metoxi-3 propilamina, se obtiene el produc
to de fórmula: - - - - -

10.



Fórmula bruta: C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₃

Masa molecular: 397,29

Cristales blancos

Punto de fusión: 143°C

15.

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo

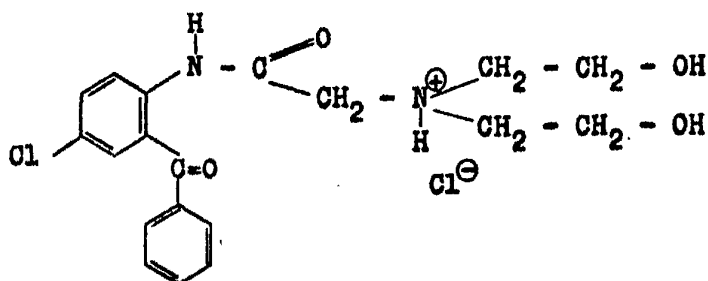
- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,35

Ejemplo 63

5. Clorhidrato de N N bis (hidroxi-2 etil) (benzoil-2' cloro-4') glicinanilida

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 24 b) pero utilizando la dietanolamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



10. Fórmula bruta: $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_4$

Masa molecular: 413,29

Cristales amarillos

Punto de fusión: 141°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

15. - solvente: acetato de etilo

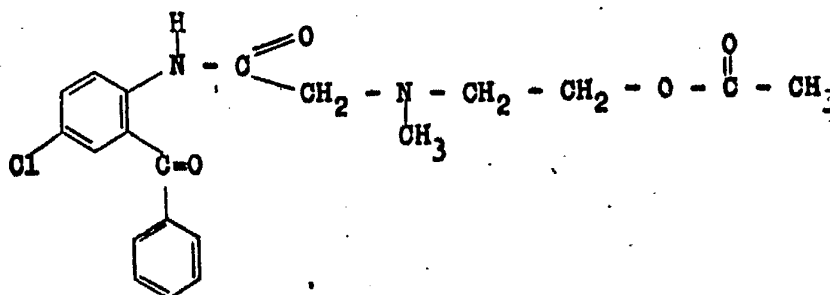
- revelado: UV y yodo

- Rf: 0,14

Ejemplo 64

N (acetoxi-2 etil) N metil (benzoil-2' cloro-4') glicinamilida

5. A una solución de 34,7 g de N (hidroxi-2 etil) N metil (benzoil-2' cloro-4') glicinamilida en 300 cm³ de tetracloruro de carbono, se adicionan 50 cm³ de piridina, y después gota a gota, en 30 minutos, 30 cm³ de anhídrido acético en solución en 200 cm³ de tetracloruro de carbono. Se agita 6 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad.
10. Se toma de nuevo con éter y se lava con agua. Después de secado y recristalización se obtienen 28,1 g de producto de fórmula: - - - - -



15. Fórmula bruta: C₂₀H₂₁Cl N₂O₄
Masa molecular: 388,84
Cristales blancos
Punto de fusión: 71°C
Cromatografía sobre placa:
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
- revelado: UV y yodo

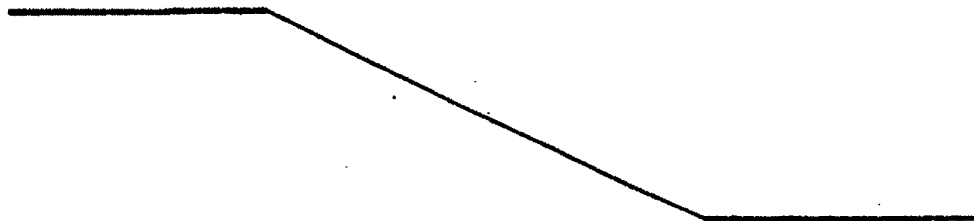
- Rf: 0,68

5. Los compuestos de la presente invención, dotados de una destacable actividad sobre el sistema nervioso central son por tanto susceptibles de ser administrados al hombre o al animal, por vía oral o por inyección, en forma de una base libre o bien de una de sus sales terapéuticamente aceptables. - - - - -

10. A título de simple ilustración se indicarán a continuación algunos resultados de los diversos ensayos toxicológicos y farmacológicos efectuados sobre los compuestos de la invención. - - - - -

a) Estudio de toxicidad

15. Los compuestos de la presente invención han sido sometidos a controles de toxicidad. La toxicidad de ciertos compuestos determinada por la dosis letal 50 está relacionada en la tabla siguiente. La misma ha sido buscada sobre lotes de 10 ratones por vía oral, intraperitoneal e intravenosa en algunos casos, y calculada según el método de MILLER y TAINTER (Proc. Soc. expér. Biol. Méd., 1944, 57, 261). - - -



Resultados

Compuesto del ejemplo no.	DL ₅₀ vía oral en mg/kg	DL ₅₀ vía I.P. en mg/kg	DL ₅₀ vía I.V. en mg/kg
2	> 1.000	450	-
5	750	300	-
7	> 1.000	500	-
8	1.000	400	-
9	560	200	-
11	1.050	305	50
14	1.200	350	55
15	550	150	-
16	> 1.000	> 500	-
18	1.700	750	103
19	1.500	500	60
20	> 1.000	> 500	-
21	1.000	500	-
22	1.000	500	-
23	1.000	500	-

b) Propiedades farmacológicas

Actividad antagonista al pentametilentetrazol

Se realiza este ensayo sobre un grupo de 10 ratones macho de cepa Swiss. En un plazo de 15 minutos después de la inyección subcutánea de 125 mg/kg de pentametilentetrazol, los ratones tienen convulsiones tónicas cuyo fin es fatal. - - - - -

5. Para el ensayo, se administra el compuesto por vía oral 60 minutos antes de la inyección de pentametilentetrazol. Los animales se observan durante 2 horas después de administración del pentametilentetrazol. En ciertos casos particulares los ensayos han sido confirmados por vía intraperitoneal. Los resultados están expresados por la dosis eficaz de DE₅₀ (Goodman y Col. J. Pharmacol. 108, 1953). - - -

Resultados

Compuesto del ejemplo nº	Actividad antagonista al pentametilentetrazol DE ₅₀ - mg/kg P.O.	
	P.O	I.P.
2	1,5	-
5	2,6	-
7	1,9	-
8	4,1	-
9	3,9	-
10	0,8	-
11	1,35	1,25
14	1,7	1,5
15	2,9	-
16	3,4	-
18	3,3	1,4
19	1,7	1,1
20	1,9	-
21	2,2	-
Diazepam	1	-
Clordiazepóxido	5	-

Actividad en el ensayo sobre vástago giratorio (Rota Rod)

5. Se realiza este ensayo sobre unos ratones machos de cepa Swiss. Se coloca el ratón sobre un vástago de madera de un diámetro de 3 cm, que gira a razón de 5 vueltas/mi-
nuto. Se eligen los ratones que pueden permanecer sobre el vástago durante por lo menos 3 minutos en el curso de ensayo de cada dosis. Si el ratón cae del vástago en menos de 2 minutos, se considera que el compuesto ensayado es eficaz. Se expresan los resultados por la dosis eficaz de DE₅₀ según
10. N.W. DUNHAN y T.S. MIVA - J. amer. pharm. Ass., 1957, 46, 208. -----

Resultados

Compuesto del ejemplo nº	Rota Rod DE ₅₀ V.O.
11	27
14	66
18	60
19	21

15. Teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención, y más particularmente los compuestos de los ejemplos 2, 10, 11, 14, 19 y 20 pueden ser utilizados en terapéutica en el tratamiento de la ansiedad y de las neurosis. -----

Estos compuestos y sus sales de adición de ácidos

5. terapéuticamente compatibles pueden ser utilizadas como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas adaptadas para la administración enteral o parenteral, con por ejemplo el agua, la lactosa, la gelatina, los almidones, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialcoilenglicoles, la vaselina, etc.-

10. Estas preparaciones pueden presentarse en forma sólida, por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, etc. o en forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. - - - - -

15. Se prefieren las preparaciones farmacéuticas en forma apropiada para la inyección. Estas preparaciones pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas clásicas tales como esterilización y/o pueden contener unos adyuvantes por ejemplo unos agentes conservadores, estabilizantes, de humectación o de emulsificación, unos compuestos-tampones, etc. - -

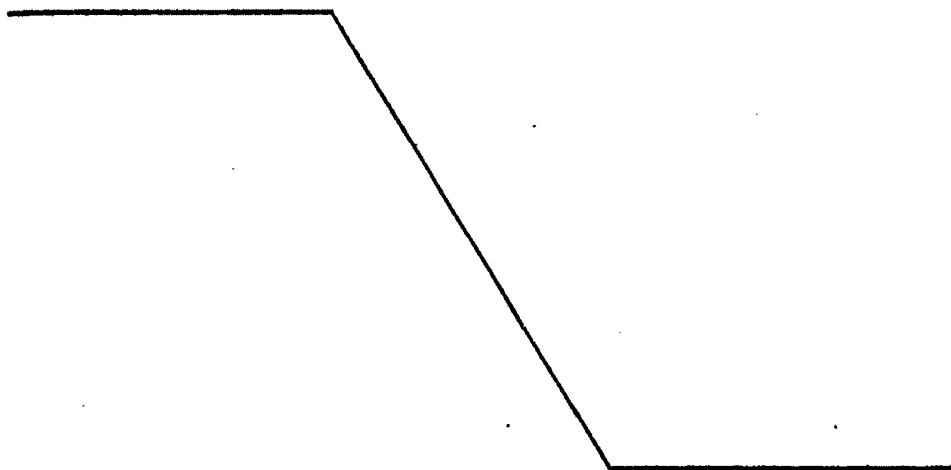
20. Las dosificaciones, las cuales los compuestos activos y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compatibles pueden ser administrados, pueden variar en proporciones importantes según el estado del paciente. Una dosificación cotidiana de aproximadamente 0,01 mg a 1 mg por kg de peso corporal es sin embargo la preferida. - - - - -

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser utilizadas en medicina interna, por ejemplo en el

tratamiento de estados patológicos orgánicos, tales como la hipertensión arterial y las coronaritis, acompañadas y agravadas por un estado ansioso; en medicina psicosomática, por ejemplo para el tratamiento del asma, de las úlceras gastro duodenales, de las colopatias y otras afecciones digestivas funcionales; así como en psiquiatría, por ejemplo para el tratamiento de estados de agitación ansiosos en los sujetos psicóticos. - - - - -

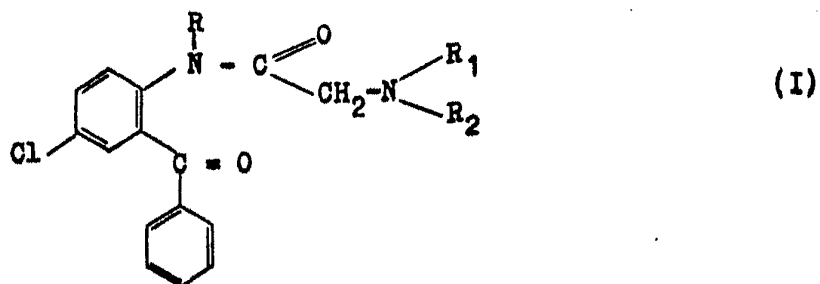
Desde luego, la presente invención no está limitada a los ejemplos particulares mencionados a simple título ilustrativo, es perfectamente posible, sin salir por ello del marco de la invención, imaginar cierto número de variantes y de modificaciones. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados de benzoil-2 cloro-4 glicinánilidas, que responden a la fórmula general I: - - - - -




5. en la cual:

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoilo, alcenilo, alcinilo, alcoilamino, ó -CH₂-cicloalcoilo de 3 a 6 eslabones; - - - - -

10. R₁ y R₂ pueden ser idénticos o diferentes y se eligen entre los grupos alcoilo, hidroxialcoilo, alcóxialcoilo, aciloxialcoilo, arilo, aralcoilo eventualmente substituido una o varias veces por un radical alcóxi, alcenilo, alcinilo, eventualmente substituido, una o varias veces por un radical alcoilo inferior, alcoilamino, cicloalcoilo de 3 a 6 eslabones y eventualmente substituido sobre el carbono en alfa por un radical alcinilo, los estereociclos saturados o no de 5 a 6 eslabones que contienen 1 a 2 átomos de ni

trógeno y/o de oxígeno y eventualmente substituidos en el segundo átomo de nitrógeno por un radical alcoilo o aralcoilo, así como los radicales alcool (inferior)-heterocíclicos correspondientes; - - - -

5. con la condición de que: - - - - -

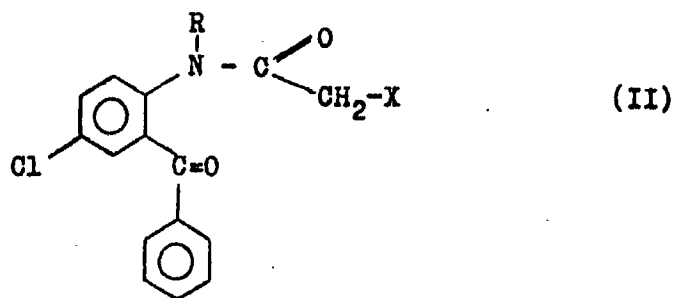
cuando R y R₁ representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoilo inferior, R₂ es siempre diferente del hidrógeno, de un alcoilo inferior o del grupo $-(CH_2)_n-$  con n = 0, 1, 2; - - - - -

10. cuando R₁ representa un átomo de hidrógeno, R₂ es siempre diferente del grupo hidroxialcoilo; - - -

cuando R es diferente de un átomo de hidrógeno, los grupos R₁ y R₂ pueden además formar con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo con 5 ó 6 eslabones comprendiendo eventualmente un segundo heteroátomo elegido entre el oxígeno y el nitrógeno, estando dicho heterociclo eventualmente substituido, preferentemente en el segundo átomo de nitrógeno, por un radical alcoilo inferior o

20. aralcoilo; - - - - -

así como sus sales obtenidas con ácidos minerales u orgánicos terapéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar una haloacetamida de fórmula II: - - - - -



en la cual: -----

R tiene la significación dada precedentemente y X re
presenta un átomo de halógeno, -----

con una amina de fórmula III: -----



5. en la cual: -----

R₁ y R₂ tienen las significaciones dadas anterior-
mente. -----

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque la haloacetamida de fórmula II es la benzoil-
2' cloro-4' bromoacetanilida. -----

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque la haloacetamida de fórmula II es la N-metil
benzoil-2' cloro-4' bromoacetanilida. -----

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la dimetil-1-1 propargilamina. - - - - -

5. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la alilamina.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la dietilpropargilamina. - - - - -

10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la etnil-1 ciclohexilamina. - - - - -

8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la ciclopropilamina. - - - - -

15. 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la ciclohexilamina. - - - - -

20. 10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la N-metil-etanolamina. - - - - -

11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a

3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la N-etil
etanolamina. - - - - -

5. 12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la dieta-
nolamina. - - - - -

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la piperi-
dina. - - - - -

10. 14.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la morfo-
lina. - - - - -

15. 15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la metil-2
alilamina. - - - - -

15. 16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la N-metil-
ciclohexilamina. - - - - -

20. 17.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la N-iso-
propilciclohexilamina. - - - - -

18.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a

3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la N-metil piperacina. - - - - -

5. 19.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es el imidazol. - - - - -

20.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III es la metoxi-2 etilamina. - - - - -

10. 21.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOIL-2 CLORO-4 GLICINANILIDAS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ochenta y siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 19 JUL. 1978

R.A. M. CURELL SUÑEZ

