



ESPAÑA

19 ES

11

21

NUMERO

472.703

10 A1

22

FECHA DE PRESENTACION

18-8-1978

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
826.032	19-8-1977	EE.UU.

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

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO OXANILICO"

71 SOLICITANTE (S)

A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

(AHR CASE 359)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)

William John Welstead, Jr. y Albert Duncan Cale, Jr.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.-69.669)

jga

FUNDAMENTOS DE LA INVENCION

1. Campo de la invención.

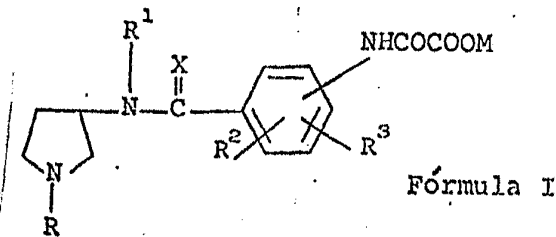
La presente invención se refiere a derivados de ácido oxanílico, y trata más particularmente de ciertos ácidos 3-pirrolidinilaminocarbonil (y -tiocarbonil-) oxanílicos sustituidos en 1, sus ésteres y sales metálicas, composiciones que los contienen como ingredientes activos, y métodos para producirlos y usarlos.

2. Discusión de la técnica anterior.

La técnica anterior relacionada más de cerca con los nuevos compuestos de la presente invención son ciertas N-(1-sustituidas-3-pirrolidinil)benzamidas que tienen un sustituyente amino en el resto benzamido, poseyendo dichas benzamidas propiedades analgésicas, antidepresivas y antieméticas. Los compuestos están expuestos en las patentes de los EE.UU. 3.577.440, 3.966.957, 3.963.945 y 3.342.826. Ninguna de las patentes antes mencionadas, ni la bibliografía, exponen los nuevos ácidos oxanílicos, sus ésteres y sus sales metálicas, de la presente invención.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los nuevos ácidos 3-pirrolidinilaminocarbonil- (y -tiocarbonil-) oxanílicos sustituidos en 1, sus ésteres y sus sales metálicas, de la presente invención, son útiles para mejorar y controlar los síntomas asociados con el asma, y están representados por la fórmula:



5

donde:

R es alcoholo inferior, cicloalcoholo, fenilalcoholo o fenilo,

R¹ es hidrógeno, alcoholo inferior o fenilo,

10

R² es hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior,

R³ es hidrógeno, fluoro, cloro o bromo,

X es oxígeno o azufre, y

15

M es hidrógeno, alcoholo inferior, o un catión fisiológicamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I se pueden convertir en, y se emplean más convenientemente en forma de, sales de adición de ácido no tóxicas, aceptables en farmacia. Tales sales tienen también una solubilidad en agua mejorada. Las sales de adición de ácido no tóxicas aceptables en farmacia son aquellas que se pueden preparar por uso de cualquier ácido inorgánico u orgánico adecuado. Son sales de adición de ácido apropiadas aquellas derivadas de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico y ácido tartárico.

25

28088

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 Se ha demostrado que ciertos de los nuevos com-
puestos de ácido oxanílico de la presente invención prote-
gen a cobayas sensibilizados contra el choque anafiláctico
sin inducir concurrentemente efectos secundarios locales o
sistémicos. Se ha demostrado que los compuestos que son ac-
tivos para proteger a los cobayas contra el choque anafi-
láctico son eficaces, en general, para controlar o mejorar
10 los síntomas de enfermedades alérgicas en seres humanos,
tales como el asma, por ejemplo. Los compuestos de los Ejem-
plos 1 y 2, a un nivel de dosis de 50 mg/kg, intraperito-
nealmente, evitaron el choque anafiláctico en cobayas sen-
sibilizados con suero de caballo.

15 Los cobayas de ambos sexos se sensibilizaron ad-
ministrando intraperitonealmente 1,0 ml de suero de caballo,
seguido por una segunda inyección, tres días más tarde, de
0,1 ml de suero de caballo por la misma vía. Los cobayas
no se usaron durante 21 días tras ser sensibilizados. La
20 actividad de los compuestos se determinó administrando in-
traperitonealmente dosis mínimas de cada compuesto, a coba-
yas sensibilizados, 30 minutos antes de la administración
intraperitoneal de 1,0 ml de suero de caballo. Cuando los
compuestos se administraron oralmente, el suero de caballo
se dió una hora más tarde. Se registró para cada animal el
25 tiempo hasta morir. Todos los animales de control murieron
dentro de 5 minutos. Se eligió cinco minutos como el tiempo
de corte, para indicar la actividad de los compuestos.

30 Por tanto, un objeto primordial de la presente in-
vención es proporcionar nuevos ácidos 3-pirrolidinilaminocar-
bonil (y -tiocarbonil-) oxanílicos sustituidos en 1, sus

ésteres y sus sales metálicas. Otro objeto de la invención es proporcionar nuevos ácidos 3-pirrolidinilaminocarbonil (y -tiocarbonil-) oxanílicos sustituidos en 1, sus ésteres y sus sales metálicas, para mejorar y controlar los síntomas asociados con el asma. Aún otro objeto es proporcionar un método para tratar fenómenos alérgicos, por administración interna de los nuevos ácidos 3-pirrolidinilaminocarbonil (y -tiocarbonil-) oxanílicos sustituidos en 1, sus ésteres y sus sales metálicas, de la presente invención. Otro objeto es proporcionar un método para mejorar y controlar los síntomas asociados con el asma, tales como ataques repetidos de disnea paroxísmica, resuello, tos, y sentimiento de constricción y otros fenómenos, alérgicos, sin inducir concurrentemente efectos secundarios indeseables, por administración interna de dichos ácidos 3-pirrolidinilaminocarbonil (y -tiocarbonil-) oxanílicos sustituidos en 1, sus ésteres y sus sales metálicas.

En la definición de los símbolos de la anterior Fórmula I, y donde aparezcan en otros sitios por toda esta memoria descriptiva y reivindicaciones, los términos tienen los siguientes significados.

El término "cicloalcohilo", tal como aquí se usa, comprende primordialmente radicales cíclicos que contienen tres hasta once átomos de carbono inclusive, y abarca grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, propilciclohexilo, metilciclopentilo, etilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclo dodecilo.

El término "fenilo", tal como aquí se usa, abarca el radical fenilo sin sustituir, o un radical fenilo que

esté sustituido con cualquier radical o radicales que no sean reactivos ni interfieran de otra forma bajo las condiciones de reacción, tal como alcoholo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, bromo, cloro, fluoro, nitro y similares. Los radicales fenilo sustituidos no tienen preferiblemente más de uno a tres sustituyentes tales como los antes dados, y además estos sustituyentes pueden estar en diversas posiciones disponibles del núcleo fenilo, y cuando hay más de un sustituyente presente, pueden ser iguales o diferentes, y pueden estar en diversas combinaciones de posición uno respecto a otro. Cada uno de los sustituyentes alcoholo inferior y alcoxi inferior tienen preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, que pueden estar dispuestos como cadenas rectilíneas o ramificadas. El máximo preferido es un total de nueve átomos de carbono en todos los sustituyentes del anillo, lo que hace un total de quince átomos de carbono en el radical. Son ejemplos de los sustituyentes preferidos los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, fluoro, bromo, cloro, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y trifluorometilo.

El término "alcoholo inferior", tal como aquí se usa, incluye radicales de cadena rectilínea y ramificada de hasta seis átomos de carbono inclusive, preferiblemente no más de cuatro átomos de carbono, y está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, isoamilo, hexilo y similares. Un grupo "alcoxi inferior" tiene la fórmula alcoholo inferior-O-.

El término "fenilalcoholo", tal como aquí se usa, incluye grupos tales como bencilo, fenetilo, fenilpropilo,

metilbencilo y similares.

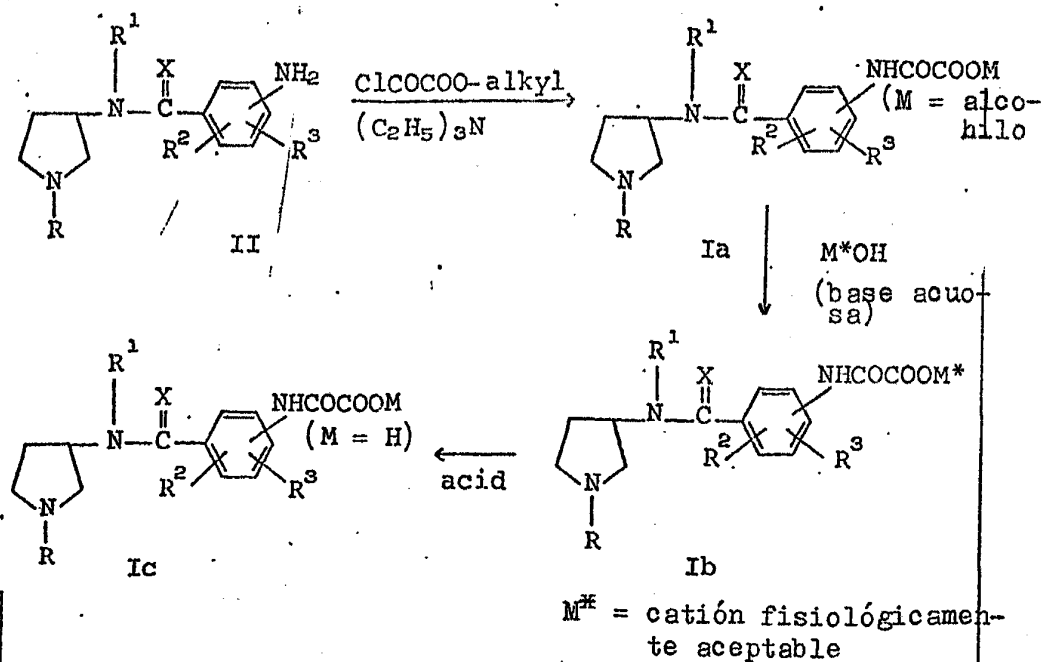
METODO DE PREPARACION

La preparación de los nuevos ácidos oxanílicos de Fórmula I se puede efectuar mezclando y haciendo reaccionar una N-(1-sustituida-3-pirrolidinil)benzamida o -tio-

5 benzamida elegida, de Fórmula II, con un oxalilcloruro de alcoholo, dando un compuesto de Fórmula I en el que el símbolo M representa un grupo alcoholo. La hidrólisis básica

10 de los ésteres de Fórmula I suministra compuestos adicionales de Fórmula I donde M representa un catión fisiológicamente aceptable, siendo dicho catión el derivado del hidróxido básico empleado. El ácido libre, donde M es hidrógeno, se prepara por neutralización de la sal con un ácido

15 mineral. La secuencia de reacción se ilustra por lo que sigue:



-donde R, R¹, R², R³ y M son como se han definido antes.

Como método general para preparar un 1-sustituido-3-pirrolidinilaminocarbonil (o -tiocarbonil-) oxanilato de alcohol, Ia, es representativo el siguiente.

5 Una solución agitada de una N-(1-sustituida-3-pirrolidinil)-benzamida o -tiobenzamida, de Fórmula II, en un disolvente orgánico seco, por ejemplo cloroformo, que contiene un aceptor de ácido adecuado, tal como, por ejemplo trietilamina, se trata gota a gota con un oxalilcloruro de alcohol, con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente, durante un cierto periodo de tiempo, para asegurar que la
10 reacción esté esencialmente completa, y luego se agita con una solución acuosa de carbonato diluido. La capa orgánica separada se seca y concentra bajo presión reducida, dando un sólido residual que se cristaliza con un disolvente adecuado..
15

El método para preparar un oxalinato de Fórmula Ib, donde M es un catión fisiológicamente aceptable, es esencialmente el mismo que se ha descrito antes. Después de la
20 formación del oxanilato de alcohol, la solución orgánica se agita con una solución acuosa de hidróxido metálico hasta que se haya hidrolizado el éster, y se añade un éter orgánico para insolubilizar el oxanilato metálico, que se separa por filtración y se purifica por cristalización con un
25 disolvente elegido. Alternativamente, el oxanilato de alcohol se aísla antes del tratamiento con una solución acuosa de hidróxido metálico.

El ácido libre Ic se prepara fácilmente a partir
30 de la sal metálica, por acidificación de la sal con ácido

mineral.

Los cationes fisiológicamente aceptables preferidos son los cationes sodio y potasio.

5 Las N-(1-sustituidas-3-pirrolidinil)benzamida y -tiobenzamidas de Fórmula II, usadas para preparar los nuevos compuestos de la presente invención, se exponen en las patentes de los EE.UU. 3.577.440, 3.963.745 y 3.966.957, o se pueden preparar por los métodos descritos en ellas.

10 Los siguientes ejemplos se dan a título de ilustración, y no se han de considerar como limitativos.

Ejemplo 1

4-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilato de etilo

15 A una solución agitada de 10,0 g (0,037 moles) de 4-amino-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida y 3,7 g (0,037 moles) de trietilamina y 150 ml de cloroformo se añadieron gota a gota 5,0 g (0,037 moles) de oxalilcloruro de etilo, enfriando con baño de hielo. La agitación se continuó durante la noche. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, la capa de cloroformo se separó, se-
20 có, filtró y concentró bajo vacío. El residuo cristalizó por trituración con éter isopropílico, y se recrystalizó en acetato de etilo. El producto pesó 4,6 g (32%), y fundía a
25 138-141°C.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{29}N_3O_4$: C, 65,10; H, 7,54; N, 10,84

Hallado : C, 64,83; H, 7,45; N, 10,63

Ejemplo 24-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilato potásico

5

A una mezcla agitada de 12,0 g (0,039 moles) de 4-amino-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida y 4,3 g (0,043 moles) de trietilamina, en 50 ml de cloroformo, se añadieron lentamente 5,9 g (0,043 moles) de oxalilcloruro de etilo. Tras dos horas de agitación se añadieron 4,3 g de trietilamina, seguidos por adición de 5,9 g de oxalilcloruro de etilo. La solución se agitó 18 horas, y luego se agitó con 200 ml de solución diluída de hidróxido potásico. Se añadieron aproximadamente 200 ml de éter isopropílico, y se continuó la agitación. La mezcla se filtró, y el residuo sólido se recristalizó tres veces con etanol-agua, dando 5,5 g de producto. El material no fundió cuando se calentó a 345°C; sin embargo, hubo oscurecimiento por encima de 295°C.

10

15

20

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{24}N_3O_4K$: C, 57,41; H, 6,09; N, 10,57
Hallado : C, 57,04; H, 6,09; N, 10,42

Ejemplo 3

Cuando en el método del Ejemplo 1, y de la manera de la discusión precedente, la 4-amino-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida se reemplaza por cantidades molares iguales de:

25

4-amino-N-metil-N-(1-fenil-3-pirrolidinil)benzamida,

30

4-amino-N-(1-fenil-3-pirrolidinil)benzamida,

4-amino-N-butil-N-(1-fenil-3-pirrolidinil)benzamida,

4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1-metil-3-pirrolidinil)benzamida,

5 4-amino-N-metil-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida,

4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida,

10 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-metil-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida,

4-amino-N-metil-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-tiobenzamida,

4-amino-N-metil-N-(1-ciclododecil-3-pirrolidinil)benzamida,

15 4-amino-N-metil-N-(1-ciclopentil-3-pirrolidinil)benzamida,

4-amino-N-(1-bencil-3-pirrolidinil)benzamida,

4-amino-N-fenil-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida,

20 4-amino-2-etil-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida,

4-amino-N-(1-fenil-3-pirrolidinil)tiobenzamida, y

4-amino-2-etil-N-(1-metil-3-pirrolidinil)tiobenzamida, se obtienen:

25 4-(1-fenil-3-pirrolidinil-N-metilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

4-(1-fenil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

30 4-(1-fenil-3-pirrolidinil-N-butilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

4-(1-metil-3-pirrolidinilaminocarbonil)-5-cloro-2-metoxioxanilato de etilo,

4-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil-N-metilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

5 4-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)-5-cloro-2-metoxioxanilato de etilo,

4-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil-N-metilaminocarbonil)-5-cloro-2-metoxioxanilato de etilo,

10 4-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil-N-metilaminotiocarbonil)oxanilato de etilo,

4-(1-ciclododecil-3-pirrolidinil-N-metilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

4-(1-ciclopentil-3-pirrolidinil-N-metilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

15 4-(1-bencil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

4-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil-N-fenilaminocarbonil)oxanilato de etilo,

20 4-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)-2-etiloxanilato de etilo,

4-(1-fenil-3-pirrolidinilaminotiocarbonil)oxanilato de etilo, y

4-(1-metil-3-pirrolidinilaminotiocarbonil)-2-etiloxanilato de etilo.

25

Ejemplo 4

Clorhidrato de 2-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilato de etilo

30

A una solución agitada de 10,4 g (0,0363 moles)

de 2-amino-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida y 3,72 g (0,037 moles) de trietilamina en 150 ml de cloroformo seco se añadieron gota a gota 4,9 g (0,036 moles) de oxalilcloruro de etilo. Tras la adición, la solución, agitada se trató a reflujo 1,5 hr, y luego se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó dos veces con agua fría, y luego se sometió a extracción con 125 ml de ácido clorhídrico 3N frío (5°C). La solución acuosa ácida dió 3,62 g (35,2%) de 2-amino-N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamida. La concentración de la solución en cloroformo dió 12,45 g (81,2%) de producto crudo, como sal clorhidrato. El producto se cristalizó con etanol-éter, dando 9,93 g de producto que fundió a 136-139°C.

Ejemplo 5

15

2-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilato sódico

20

Una solución agitada de 4,2 g de clorhidrato de 2-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilato de etilo en 20 ml de etanol acuoso al 50% se trató gota a gota con 19,5 ml de hidróxido sódico 1,03N. Tras treinta minutos, la solución se calentó a 50°C y se vertió en 130 ml de etanol en ebullición. Tras enfriarse la mezcla a temperatura ambiente, se mantuvo a 4°C durante dos días, y la sal sódica amorfa se recogió por filtración.

25

Ejemplo 6

Acido 2-(1-ciclohexil-3-pirrolidinilaminocarbonil)oxanilico

30

La sal sódica amorfa del Ejemplo 5 se suspendió en

agua destilada; el pH de la solución era 9,0 . La solución agitada se enfrió y acidificó con ácido clorhídrico diluído hasta pH 4, punto en el que tuvo lugar la máxima precipitación. El precipitado se recogió y se secó al aire, dando 2,76 g de producto que fundió a 268-270°C.

Formulación y administración

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos uno de los compuestos según la invención, en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico. Los compuestos pueden estar presentes en una forma adecuada para administración oral, parenteral o intramuscular, o en una forma adecuada para inhalación. Así, por ejemplo, las composiciones para administración oral son sólidas o líquidas, y pueden adoptar la forma de cápsulas, tabletas, tabletas revestidas, suspensiones, etc, empleando vehículos o excipientes tales como los usados convenientemente en la técnica farmacéutica. Entre los excipientes adecuados para formación de tabletas se incluyen la lactosa, almidones de patata y maíz, talco, gelatina y ácidos esteárico y silícico, estearato de magnesio y polivinilpirrolidona.

Para administración parenteral, el vehículo o excipiente puede ser un líquido estéril aceptable parenteralmente, por ejemplo, agua, o un aceite aceptable parenteralmente, por ejemplo, aceite de cacahuete, contenidos en ampollas.

Ventajosamente, las composiciones se formulan como unidades de dosificación, estando adaptada cada unidad para suministrar una dosis eficaz fija de ingrediente

activo. Aunque unas cantidades muy pequeñas de los materia-
 les activos de la presente invención son eficaces cuando se
 trata de una terapia secundaria, o en casos de administra-
 ción a sujetos que tengan un peso del cuerpo relativamente
 5 bajo, las dosis unitarias son usualmente de 5 miligramos o
 más, y preferiblemente 25, 50 o 100 miligramos, o incluso
 más, dependiendo, desde luego, de la emergencia de la situa-
 ción y del resultado concreto que se desee. Cinco a 50 mi-
 10 ligramos parece lo óptimo por dosis unitaria, o los inter-
 valos más amplios usuales parecen ser 1 a 100 miligramos
 por dosis unitaria. Las dosis diarias deben estar preferible-
 mente comprendidas entre 10 mg y 100 mg. Solo es necesario
 que el ingrediente activo constituya una cantidad eficaz,
 es decir, tal que se obtenga una dosis eficaz adecuada, con-
 15 sistente con la forma de dosificación empleada. Evidente-
 mente, se pueden administrar varias formas de dosificación
 unitarias a aproximadamente el mismo tiempo.

Cápsulas

20

Ingredientes:	<u>Por cápsula, mg</u>
1. Ingrediente activo	5,0
2. Lactosa	140,0
3. Estearato de magnesio	4,0

Procedimiento:

25

- (1) Mezclar 1, 2 y 3.
- (2) Moler esta mezcla y volver a mezclar.
- (3) Con esta mezcla molida se llenan cápsulas de gela-
 tina dura n.º 1.

28088

Tabletas

Ingredientes:

Mg/tableta, mg

	1. Ingrediente activo	5,0
5	2. Almidón de maíz	20,0
	3. Kelacid	20,0
	4. Keltose	20,0
	5. Estearato de magnesio	1,5

Procedimiento:

10

(1) Mezclar 1, 2, 3 y 4.

(2) Añadir suficiente agua, en porciones, a la mezcla de la etapa nº 1, con agitación cuidadosa tras cada adición. Tales adiciones de agua y agitaciones continúan hasta que la masa tiene una consistencia que permita su conversión en gránulos húmedos.

15

(3) La masa húmeda se convierte en gránulos pasándola por un granulador oscilante, usando malla de 2,38 mm de abertura.

20

(4) Los gránulos húmedos se secan luego en un horno a 60°C.

(5) Los gránulos secados se pasan luego por un granulador oscilante, usando una malla de 2 mm de abertura.

25

(6) Lubricar los gránulos secos con 0,5% de estearato de magnesio.

(7) Los gránulos lubricados se comprimen en una prensa de tabletas adecuada.

Inyección intravenosa

Ingredientes:

1. Ingrediente activo 5,0 mg
2. Solución tampón de pH 4,0, c.s. para 1,0 ml

Procedimiento:

- (1) Disolver el ingrediente activo en la solución tampón.
- (2) Filtrar asépticamente la solución de la etapa n.º 1.
- (3) Con la solución estéril se llenan ahora asépticamente unas ampollas estériles.
- (4) Las ampollas se cierran herméticamente bajo condiciones asépticas.

Inyección intramuscular

Ingredientes:

1. Ingrediente activo 5,0 mg
2. Solución tampón isotónica pH 4,0, c.s. para 2,0 ml

Procedimiento:

- (1) Disolver el ingrediente activo en la solución tampón.
- (2) Filtrar asépticamente la solución de la etapa n.º 1.
- (3) Con la solución estéril se llenan ahora asépticamente ampollas estériles.
- (4) Las ampollas se cierran herméticamente bajo condiciones asépticas.

Inhalación

Ingredientes:

- 5
- | | |
|-------------------------|--------|
| 1. Ingredientes activos | 100 mg |
| 2. Alcohol 95%, c.s. | 1,0 cc |

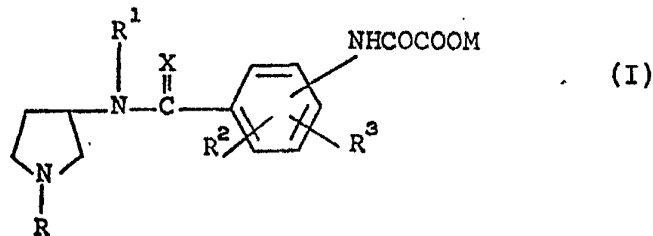
Procedimiento:

- 10
- (1) Disolver nº 1 y nº 2
 - (2) Esta solución se envasa apropiadamente en un suministrador de aerosol, que contiene una válvula dosificadora e impulsor adecuado.

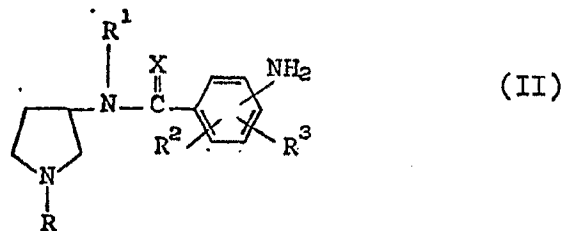
REIVINDICACIONES

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.- Un procedimiento para preparar derivados del ácido oxánílico que tienen la fórmula I:



en la que R es alcoholo inferior, cicloalcoholo, fenilalcoholo, o fenilo; R¹ es hidrógeno, alcoholo inferior o fenilo; R² es hidrógeno alcoholo inferior o alcoxi inferior; R³ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo; X es oxígeno o azufre, y M es hidrógeno, alcoholo inferior o un catión fisiológicamente aceptable, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una N-(1-sustituida-3-pirrolidinil)-benzamida o tio-benzamida de fórmula II:



1 en la que R, R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que anteriormente, con un cloruro de alcohol-oxálico de la fórmula III:

5 ClCOCOO-alcoholo (III)

para dar un éster de fórmula I, en la que el símbolo M representa un grupo alcoholo; y, si se desea, dicho éster se convierte por hidrólisis básica en una sal de fórmula I, en la que el símbolo M representa un catión fisiológicamente aceptable, derivándose dicho catión del hidróxido básico empleado; y, si se desea, dicha sal se convierte en el ácido libre de fórmula I, en la que M es hidrógeno, por neutralización de dicha sal con un ácido mineral.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se emplea disuelto en un disolvente orgánico anhidro que contiene un aceptor de ácido, y dicha solución se trata gota a gota con el compuesto de fórmula III.

20 3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III se realiza con enfriamiento externo mediante un baño de hielo.

4ª.- Un procedimiento para preparar derivados del ácido oxálico.

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

1

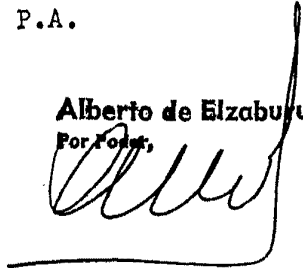
Esta Memoria consta de veinte hojas escritas
a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 29. MAR 1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
For Forst,



10

15

20

25

24039

JL/.