

MNL



ESPAÑA

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

19	ES	21	NUMERO	481.416/9	10	A1
		22	FECHA DE PRESENTACION	8 JUNIO 1.979		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	28	FECHA	23	PAIS
31	NUMERO				
	68931/1978		9 Junio 1.978		JAPON
	149696/1978		5 Diciembre 1.978		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C 103/76; A61K 31/165		

54	TITULO DE LA INVENCION
	" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO MONOAMIDA DE ACIDO TEREFTALICO "

71	SOLICITANTE (S)
	CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

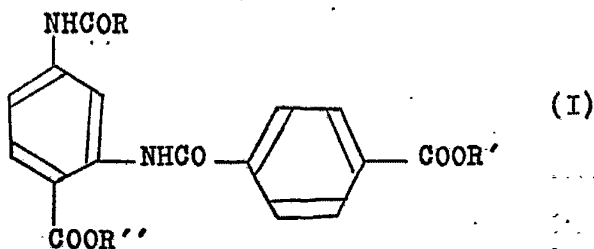
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No 5-1. 5-chome, Ukima, Kita-ku, TOKYO- Japón

72	INVENTOR (ES)
	Sakae Takaku; Takashi Mori; Yasushi Murakami; Yoshiyuki Ohsugi; Shigeyuki Kataoka; Yasushisa Takeda; Takashi Matsuno; Yoshimitsu Iida; Akiko Ariga; Akira Okazaki; Kazuo Igusa; Toshichika Ogasawara y Minoru Shindo, todos de nacionalidad japonesa.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D.BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un nuevo compuesto, de
fórmula (I):



10 (donde R representa un grupo alquilo inferior de cadena li-
neal o ramificada; R' y R'' pueden ser iguales o diferentes,
y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o un grupo al-
quilo inferior de cadena lineal o ramificada) y un procedi-
miento para la preparación de dicho compuesto. También se
refiere a un agente anti-alérgico, que contiene tal compues-
to como ingrediente efectivo. El compuesto de fórmula (I) es
15 útil como agente para prevenir o curar asma bronquial alér-
gica, dermatitis alérgica y otras enfermedades alérgicas.

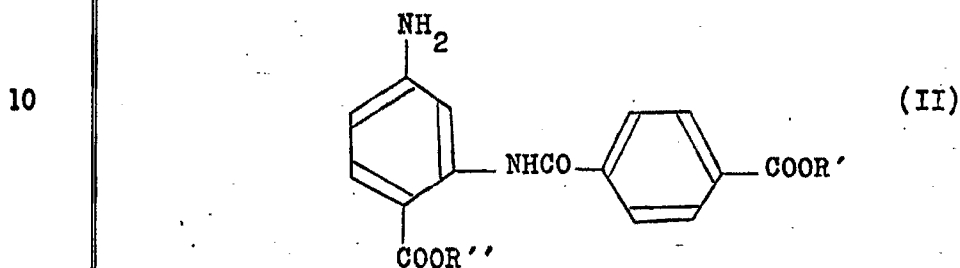
Los inventores de esta invención han creado al-
gunas sustancias anti alérgicas, de algunas bisamidas deri-
vadas de ácido 2,4-diaminobenzoico, útiles como medicinas y
han solicitado algunas patentes sobre tales sustancias. Como
20 resultado de otros estudios, éstos inventores han encontra-
do que un compuesto de fórmula (I) anterior, donde el grupo
amino en la posición 2 del ácido 2,4-diaminobenzoico se aci-
la con ácido terftálico o su ester monoalquílico, y el gru-
po amino, en posición 4, se convierte en una amida de ácido
25 alifático inferior, tiene una actividad anti alérgica sig-
nificativamente superior que la de los compuestos que los
inventores habían encontrado ya, y que tales compuestos son
capaces de inhibir varias reacciones alérgicas, que implican
a diferentes especies de animales y tipos de anticuerpos.

30 Un descubrimiento más interesante es que los de-

1 rivados análogos, en los que el grupo amino en la posición 2
del ácido 2,4-diaminobenzoico, es ácido ftálico acilado o
ácido isoftálico, tienen solamente actividades anti alérgi-
cas débiles.

5 El nuevo compuesto de fórmula (I), según esta in-
vención, se sintetiza mediante cualquiera de los dos métodos
siguientes:

(1) Un compuesto de fórmula (II):

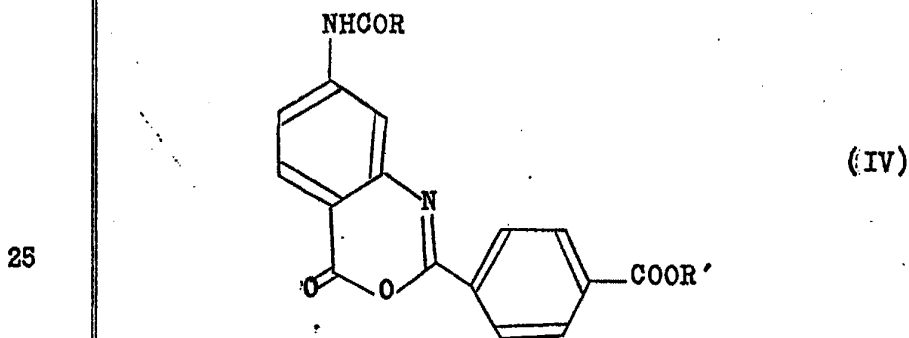


15 (donde R' y R'' mantienen la significación mencionada ante-
riormente) se condensa con un derivado reactivo por el gru-
po carboxilo de un compuesto de fórmula (III):



(donde R mantiene la significación mencionada); o

20 (2) Un derivado de benzoxacina de fórmula (IV):



30 (donde R y R' mantienen la significación mencionada ante-
riormente) reacciona con un alcohol o agua, de fórmula (V):

1

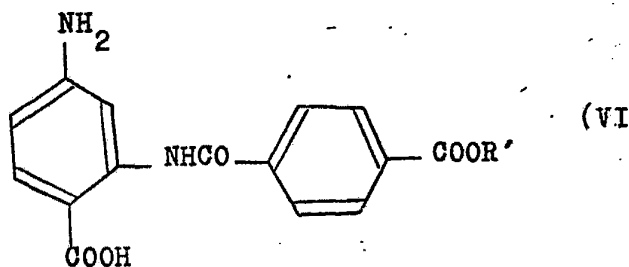


(donde R'' mantiene la significación mencionada anteriormente).

5

El compuesto (II), para su uso en esta invención, se prepara fácilmente por condensación de ácido 4-nitroantranílico o un ester correspondiente con un derivado de ácido tereftálico, opcionalmente seguido de hidrólisis del condensado, y reducción del grupo nitro mediante un método convencional. El compuesto (IV) se prepara fácilmente por reducción del correspondiente nitro compuesto para producir un compuesto de fórmula (VI):

10



15

(donde R' mantiene la significación mencionada anteriormente) y reacción de dicho compuesto con un compuesto de fórmula (VII):

20



(donde R mantiene la significación mencionada anteriormente) en piridina.

25

Ejemplos del derivado reactivo adecuado en el grupo carboxilo del compuesto (III) son un haluro de ácido, anhídrido de ácido y anhídridos mixtos con ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico y los semejantes. Ejemplos de los alcoholes adecuados de fórmula (V) son alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-bu-

30

1 tanol y pentanol.

El método (1) de preparación del compuesto (I), según esta invención, se lleva a cabo bajo condiciones usadas convencionalmente para la formación de una amida. Más específicamente, un compuesto de fórmula (II) reacciona con de uno a 8 equivalentes, preferiblemente de 1,2 a 3 equivalentes de un derivado reactivo de un compuesto de fórmula (III), a una temperatura en el intervalo de -10 a 100°C, preferiblemente de 0 a 70°C, en presencia de un disolvente adecuado. Ejemplos de disolvente adecuado son agua, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, eter, dioxano, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno, piridina y acetonitrilo, que pueden usarse independientemente o mezclados. En el método (1) se usa, opcionalmente, un compuesto que facilita la condensación. Ejemplos de tal compuesto incluyen un hidróxido de un metal alcalino o metal alcalino terreo, una base inorgánica, tal como carbonato o acetato, o una base orgánica, tal como piridina o trietilamina.

El método (2) de preparación del compuesto (I), según esta invención, se lleva a cabo mediante calentamiento del sistema de reacción a una temperatura de 50 a 100°C, preferiblemente de 80 a 100°C, durante un periodo de una a 50 horas, preferiblemente de 2 a 10 horas, usando un gran exceso de alcohol o agua, de tal forma que también sirve como un disolvente o usando un disolvente inerte independiente, tal como tetrahidrofurano, dioxano, piridina o dimetilformamida. Pueden obtenerse mejores resultados llevando a cabo la reacción en presencia de una cantidad desde equimolar a 4 veces molar de un acelerador de reacción, tal como trietilamina, tributilamina, N-metil morfolina o otras aminas terciarias.

El compuesto (I) de esta invención se considera como un agente anti alérgico efectivo, porque, ya se administre a animales oral o intravenosamente, se requiere solamente

1 te una pequeña dosis para inhibir la anafilaxis cutanea pasiva, que se usa como un indicador tradicional para el efecto antialérgico de una sustancia.

5 El compuesto (I) de esta invención puede administrarse bajo cualquier forma de dosis deseada. Mas específicamente, tableta, polvo, cápsula o líquido se preparan usando un método convencional para incorporar el compuesto (I) en un excipiente, aglutinante, disolvente u otros vehículos, generalmente aceptables para el uso farmacéutico, tales como lactosa, almidón, celulosa cristalina, talco, carbonato cálcico, estearato magnésico, manitol, sorbitol, alcohol bencílico, y agua.

10 La dosis y modo de administración del compuesto (I) de esta invención depende del estado del paciente, gravedad de la enfermedad y otros factores, y la dosis está comprendida, generalmente, entre 10 y 2000 mg/día, preferiblemente de 100 a 1000 mg/día.

15 Para su administración oral en forma de tableta, se comprimen en la tableta de 50 a 200 mg. del compuesto (I) mezclado con un vehículo adecuado, y se administran uno o dos tabletas, una o varias veces al día. De forma análoga, también pueden prepararse otras formas de administración, mediante un método convencional, y administrarse en una dosis adecuada.

20 Debe entenderse que un inhalador que permite la administración tópica tiene la ventaja de que una dosis de 1 a 200 mg/día da lugar a la aparición de efectos anti alérgicos efectivos.

25 Experimento

30 Se prepararon anticuerpos de rata a albúmina de huevo mediante sensibilización homóloga de acuerdo con el siguiente método, descrito en Immunology, Vol. 7, pag. 681

1 (1964).

5 Se inyectan un miligramo de albúmina de huevo y 10^{10} células de Haemophilus pertussis por vías intramuscular e intraperitoneal, respectivamente, a ratas y 14 días después de la inyección se recobra el suero. Se inyecta un décimo de mililitro del suero diluido 16 veces en la piel dorsal de las ratas. 48 horas después, a cada rata se le inyecta, por vía intravenosa, 0,5 ml/100 gr. de una mezcla que contiene volúmenes iguales de una disolución al 1% de Azul de Evans en salina fisiológica y una disolución al 1% de albúmina de huevo en salina fisiológica. 30 minutos después, se decapita y sangra a cada rata, antes de quitarle la piel y el colorante que sale del sitio de la inyección de suero se mide cuantitativamente, con unas tijeras se corta el área teñida de azul en trozos, que se sumerjen durante la noche en 5 ml. de una mezcla que comprende 3 partes de una disolución acuosa 0,5 de sulfato sódico y 7 partes de acetona, se centrifuga a 3000 r.p.m. durante un período de 10 minutos y al sobrenadante se le mide la absorbancia a 610 m μ .

15 El compuesto (I) de esta invención se disuelve en una salina fisiológica en presencia de carbonato potásico, para hacer una disolución (pH 7,5 a 8,5) y, o bien se administra intravenosamente en la cola de la rata inmediatamente antes de la inyección de Azul de Evans y albúmina de huevo, o se administra por vía oral en forma de suspensión en una disolución acuosa de goma arábiga 30 minutos antes de la inyección de Azul de Evans y albúmina de huevo. El porcentaje de inhibición se calcula comparando la absorbancia de la salida de Azul de Evans en los grupos de ratas administradas con el compuesto de fórmula (I) con la absorbancia del colorante que sale de los grupos de control. La eficiencia de la inhibición media se calcula sobre grupos de 5 ratas. Los resultados se indican en las Tablas 1 y 2. En las Tablas 1 y

25
30

1 2 el símbolo + + + + representa una eficiencia de inhibición de 90% o más; + + + una eficiencia de inhibición de 70 a 90%; + + una eficiencia de inhibición de 50 a 60%; + una eficiencia de inhibición de 30 a 50%; y $\frac{+}{-}$ una eficiencia de inhibición de 0 a 30%.

5

Tabla 1 - Eficacia de la inhibición mediante administración intravenosa.

Compuestos	Dosis(mg/Kg)	Eficacia de la inhibición
10 Compuesto del Ejemplo 1	1	++++
Compuesto del Ejemplo 1	0,1	++
Compuesto del Ejemplo 2	2	++++
Compuesto del Ejemplo 3	2	++++
Compuesto del Ejemplo 4	1	+++
15 Compuesto del Ejemplo 5	1	+++
Compuesto del Ejemplo 6	1	+++
Compuesto del Ejemplo 7	1	++++
Compuesto del Ejemplo 7	0,5	++++
Compuesto del Ejemplo 8	1	+++
Compuesto del Ejemplo 11	1	+++
20 Compuesto del Ejemplo 12	1	++++

Tabla 2 - Eficacia de la inhibición mediante administración oral

Compuestos	Dosis(mg/Kg)	Eficacia de la inhibición
25 Compuesto del Ejemplo 1	100	++++
Compuesto del Ejemplo 1	25	++
Compuesto del Ejemplo 2	100	++++
Compuesto del Ejemplo 3	100	+++
Compuesto del Ejemplo 9	300	+++
30 Compuesto del Ejemplo 11	100	+++

1	Compuesto del Ejemplo 12	200	+++
	Compuesto del Ejemplo 13	200	+++

Ejemplo 1

5 Una mezcla de 12 gr. de 7-(propionamido)-2-(4-carboxifenil)-4H-3,1-benzoxazina-4-ona, 120 ml. de etanol absoluto y 9 ml. de trietilamina se calienta a reflujo durante un periodo de 8 horas. Después de fría, a la mezcla se le añaden 9 ml. de ácido acético y 500 ml. de agua. Los cristales que precipitan se filtran, se recrystalizan de un disolvente mezcla de etanol y agua, dando 10 gr. de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamidobenzoato de etilo, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 246 a 248°C.

Análisis elemental

15 Calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_6$: C 62,5; H 5,2; N 7,3 (%)
Encontrado C 62,2; H 5,5; N 7,2 (%)

Ejemplo 2

20 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 para la reacción de 7-(propionamido)-2-(4-carboxifenil)-4H-3,1-benzoxazina-4-ona con n-propanol y el producto de reacción se trata como en el Ejemplo 1, excepto que el disolvente de recrystalización es una mezcla de dioxano y agua. El producto obtenido da un rendimiento de un 80% de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamidobenzoato de propilo, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 233 a 235°C.

Análisis elemental

25 Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C 63,3; H 5,6; N 7,0 (%)
Encontrado C 63,1; H 5,9; N 7,0 (%)

Ejemplo 3

30 Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 para la reacción de 7-(propionamido)-2-(4-carboxifenil)-4H-3,1-ben-

1 zoxazina-4-ona con n-butanol, y el producto de reacción se
trata como en el Ejemplo 2, dando un 75% de 2-(4-carboxi-
benzamido)-4-propionamidobenzoato de n-butilo, que tiene un
punto de fusión comprendido en el intervalo de 243 a 245°C.

5 Análisis elemental

Calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_6$: C 64,1; H 5,9; N 6,8 (%)
Encontrado C 64,0; H 6,2; N 6,7 (%)

Ejemplo 4

10 Una disolución de 1,5 gr. de ácido 2-(4-carboxiben-
zamido)-4-aminobenzoico en 50 ml. de piridina se mezcla con
3,2 gr. de cloruro de isobutiroilo y la mezcla se calienta
a 50-60°C, durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reac-
ción se mezcla otra vez con una disolución de 4 gr. de hidró-
xido sodico en 20 ml. de agua y se concentra a vacío. El resi-
duo se diluye con agua y se usa ácido clorhídrico para ajus-
15 tar el pH de la disolución entre 1 y 2. Los cristales que pre-
cipitan se filtran, se lavan con agua y se recristalizan de
un disolvente mezcla de metanol y agua, dando 1,1 gr. de
ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-isobutiramidobenzoico, que tie-
ne un punto de fusión comprendido en el intervalo de 312 a
20 314°C (descomposición).

Análisis elemental

Calculado para $C_{19}H_{18}N_2O_6$: C 61,6; H 4,9; N 7,6 (%)
Encontrado C 61,7; H 5,1; N 7,7 (%)

Ejemplo 5

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 para la
reacción del ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-aminobenzoico
con anhídrido acético, y el producto de reacción se trata
como en el Ejemplo 4, dando un 63% de ácido 2-(4-carboxiben-
zamido)-4-acetamidobenzoico, que tiene un punto de fusión
comprendido en el intervalo de 302 a 304°C (descomposición)
30

1 Análisis elemental

Calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_6$: C 59,7; H 4,1; N 8,2 (%)

Encontrado C 59,7; H 4,2; N 8,2 (%)

5 Ejemplo 6

Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 para la reacción del ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-aminobenzoico con cloruro de n-butiroilo, y el producto de reacción se trata como en el Ejemplo 4, dando un 70% del ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-(n-butiramido)benzoico, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 297 a 299°C. (descomposición)

10

Análisis elemental

Calculado para $C_{19}H_{18}N_2O_6$: C 61,6; H 4,9; N 7,6 (%)

Encontrado C 61,5; H 5,0; N 7,7 (%)

15

Ejemplo 7

Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 para la reacción del ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-aminobenzoico con cloruro de propionilo, y el producto de reacción se trata como en el Ejemplo 4, excepto que se usa el alcohol isopropílico como disolvente de recristalización. El producto obtenido da un rendimiento del 62% del ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamidobenzoico, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 284 a 286°C (descomposición)

20

Análisis elemental

Calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_6$: C 60,7; H 4,5; N 7,9 (%)

Encontrado C 60,7; H 4,6; N 7,8 (%)

25

Ejemplo 8

Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 para la reacción del ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-aminobenzoico con cloruro de isocaproilo, y el producto de reacción se tra-

30

1 ta como en el Ejemplo 4, dando un 65% del ácido 2-(4-carbo-
xibenzamido)-4-isocapronamidobenzoico, que tiene un punto de
fusión comprendido en el intervalo de 297 a 300°C (descompo-
sición).

5 Análisis elemental

Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C 63,3; H 5,6; N 7,0 (%)
Encontrado C 63,4; H 5,6; N 7,0 (%)

Ejemplo 9

10 Una disolución de 3 gr. de 2-(4-etoxicarbonilbenza-
mido)-4-aminobenzoato de etilo en 30 ml. de piridina se
mezcla con 5 gr. de anhídrido propionico, y la mezcla se ca-
lienta a 50-60°C durante un periodo de 2 horas. Después de
enfriarlo, se añaden, gradualmente, 200 ml. de agua a la mez-
cla de reacción, los cristales que precipitan se filtran y
15 se recristalizan de un disolvente mezcla de etanol y agua,
dando 2,2 gr. de 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-propionamido-
benzoato de etilo, que tiene un punto de fusión comprendido
en el intervalo de 172 a 173°C.

Análisis elemental

20 Calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_6$: C 64,1; H 5,9; N 6,8 (%)
Encontrado C 64,3; H 5,8; N 6,7 (%)

Ejemplo 10

25 Una disolución de 1,6 gr. de ácido 2-(4-metoxicar-
bonilbenzamido)-4-aminobenzoico en 30 ml. de piridina se mez-
cla con 2 gr. de anhídrido isobutírico, y la mezcla se calien-
ta a 40-50°C durante un periodo de 2 horas. A continuación,
se añaden, gradualmente, 10 ml. de agua a la mezcla de reac-
ción, a la que se le añaden otros 10 ml. de trietilamina y
se calienta a 70-80°C. Después de la adición de 20 ml. de
agua, la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura de
30 reacción durante un periodo de 10 minutos y se la deja en-

1 friar. Se usa ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH
de la mezcla de reacción entre 2 y 3 y entonces los cristales
que precipitan se filtran y se recrystalizan de un disolven-
te mezcla de metanol y agua, dando 1,2 gr. de ácido 2-(4-
5 metoxicarbonilbenzamido)-4-isobutilaminobenzoico, que tiene
un punto de fusión comprendido en el intervalo de 244 a 247°C
(descomposición).

Análisis elemental

Calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_6$: C 62,5; H 5,2; N 7,3 (%)
Encontrado C 62,4; H 5,4; N 7,2 (%)

10

Ejemplo 11

Se repite el procedimiento del Ejemplo 10 para la
reacción del ácido 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-aminoben-
zoico con anhídrido isobutírico, y el producto de reacción
se trata como en el Ejemplo 10, excepto que el disolvente de
15 recrystalización es una mezcla de etanol y agua. El producto
obtenido da un rendimiento de un 62% del ácido 2-(4-etoxi-
carbonilbenzamido)-4-(isobutiramidobenzoico) que tiene un
punto de fusión comprendido en el intervalo de 230 a 235°C
(descomposición).

15

Análisis elemental

Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C 63,3; H 5,6; N 7,0 (%)
Encontrado C 63,1; H 5,8; N 7,1 (%)

20

Ejemplo 12

Se repite el procedimiento del Ejemplo 10 para la
25 reacción del ácido 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-aminoben-
zoico con anhídrido propiónico, y el producto de reacción
se trata como en el Ejemplo 10, excepto que se usa acetoni-
trilo como disolvente de recrystalización. El producto obte-
nido da un rendimiento de un 60% del ácido 2-(4-etoxicarbo-
nilbenzamido)-4-propionamido benzoico, que tiene un punto de
30

30

1 fusión comprendido en el intervalo de 240 a 243°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_6$: C 62,5; H 5,2; N 7,3 (%)

Encontrado C 62,4; H 5,4; N 7,2 (%)

5

Ejemplo 13

Se repite el procedimiento del Ejemplo 10 para la reacción del ácido 2-(4-propoxicarbonilbenzamido)-4-aminobenzoico con anhídrido propiónico, y el producto de reacción se trata como en el Ejemplo 10, excepto que se usa acetato de etilo como disolvente de recristalización. El producto obtenido da un rendimiento de un 64% del ácido 2-(4-propoxicarbonilbenzamido)-4-propionamidobenzoico, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 199 a 200°C.

10

Análisis elemental

Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C 63,3; H 5,6; N 7,0 (%)

Encontrado C 63,3; H 5,8; N 7,1 (%)

15

Ejemplo 14

Se repite el procedimiento del Ejemplo 10 para la reacción del ácido 2-(4-butoxicarbonilbenzamido)-4-aminobenzoico con anhídrido propiónico, y el producto de reacción se trata como en el Ejemplo 10, excepto que el disolvente de recristalización es una mezcla de agua y dioxano. El producto obtenido da un rendimiento de un 60% del ácido 2-(4-butoxicarbonilbenzamido)-4-propionamidobenzoico, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 184 a 187°C.

20

25

Análisis elemental

Calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_6$: C 64,1; H 5,9; N 6,8 (%)

Encontrado C 64,2; H 6,1; N 6,7 (%)

30

Ejemplo 15

1 Una disolución de 3 gr. de 2-(4-carboxibenzamido)-
4-aminobenzoato de etilo en 30 ml. de piridina se mezcla con
3 gr. de cloruro de propionilo y la mezcla se mantiene a
40-50°C durante un periodo de 3 horas. A continuación, se
5 añaden, gradualmente, 20 ml. de agua a la mezcla, cuya tem-
peratura se mantiene durante un periodo de una hora. Después
de otra adición de 100 ml. de agua, se usa ácido clorhídrico
para controlar el pH de la mezcla de reacción entre 1 y 2,
y los cristales que precipitan se filtran, se lavan con agua
y se recristalizan de un disolvente mezcla de etanol y agua,
10 dando 2,2 gr. de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamidobenzoa-
to de etilo, que tiene un punto de fusión comprendido en el
intervalo de 246 a 248°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_6$: C 62,5; H 5,2; N 7,3 (%)
15 Encontrado C 62,4; H 5,5; N 7,4 (%)

Ejemplo 16

Se repite el procedimiento del Ejemplo 15 para la
reacción de 2-(4-carboxibenzamido)-4-aminobenzoato de propi-
20 lo con anhídrido propiónico, y el producto de reacción se
trata como en el Ejemplo 15, excepto que el disolvente de
recristalización es una mezcla de dioxano y agua. El produc-
to obtenido da un rendimiento de un 67% de 2-(4-carboxiben-
zamido)-4-propionamido benzoato de propilo, que tiene un pun-
to de fusión comprendido en el intervalo de 233 a 235°C.

Análisis elemental

25 Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C 63,3; H 5,6; N 7,0 (%)
Encontrado C 63,2; H 5,8; N 6,9 (%)

Ejemplo 17

30 Se repite el procedimiento del Ejemplo 15 para la
reacción de 2-(4-carboxibenzamido)-4-aminobenzoato de butilo

1 con anhídrido propiónico, y el producto de reacción se trata
como en el Ejemplo 15, dando un rendimiento de un 65% de
2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamidobenzoato de butilo, que
5 tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 243
a 245°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_6$: C 64,1; H 5,9; N 6,8 (%)

Encontrado C 64,0; H 5,9; N 6,9 (%)

Ejemplo 18

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 10 para la
reacción de 2-(4-isopropiloxicarbonilbenzamido)-4-aminoben-
zoato con anhídrido propiónico y el producto de reacción se
trata como en el Ejemplo 10, dando un rendimiento de un 65%
de 2-(4-isopropiloxicarbonilbenzamida)-4-propionamidobenzoa-
15 to, que tiene un punto de fusión comprendido en el interva-
lo de 219 a 221°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C 63,3; H 5,6; N 7,0 (%)

Encontrado C 63,1; H 5,8; N 7,0 (%)

Ejemplo 19

20 Una mezcla de 5 gr. de 7-(propionamido)-2-(4-carbo-
xifenil)-4H-3,1-benzoxazina-4-ona, 50 ml. de dimetilformami-
da, 10 ml. de agua y 8 ml. de trietilamina se calienta a
80-90°C durante un periodo de 10 horas. Después de dejarlo
enfriar, la mezcla se trata con con ácido clorhídrico diluí-
do para ajustar el pH entre 2 y 3. Los cristales que procei-
25 pitan se filtran, se lavan con agua y se recristalizan de
alcohol isopropílico para dar 4,1 gr. de ácido 2-(4-carboxi-
benzamido)-4-propionamidobenzoico, que tiene un punto de
fusión comprendido en el intervalo de 284 a 286°C (descompo-
sición.)
30

1 Ejemplo 20

Una mezcla de 4 gr. de 7-(propionamido)-2-(4-etoxicarbonilfenil)-4H-3,1-benzoxazina-4-ona, 300 ml. de alcohol absoluto y 10 ml. de trietilamina se calienta a reflujo durante un periodo de 24 horas. Después de la reacción, la mezcla se concentra a vacío, y el residuo se recristaliza de un disolvente mezcla de etanol y agua, dando 3,8 gr. de 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-propionamidobenzoato de etilo, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 172 a 173°C.

10

Ejemplo 21

Una mezcla de 3,7 gr. de 7-(propionamido)-2-(4-etoxicarbonilfenil)-4H-3,1-benzoxazina-4-ona, 50 ml. de dimetilformamida, 3 ml. de trietilamina y 0,2 ml. de agua se agita a 70-90°C durante un periodo de 24 horas. Después de la reacción, se añaden 300 ml. de agua a la mezcla y se usa ácido clorhídrico diluido para controlar el pH de la mezcla entre 1 y 2. Los cristales que precipitan se filtra, se lavan con agua y se recristalizan de acetonitrilo, dando 3,0 gr. de 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-propionamidobenzoato, que tiene un punto de fusión comprendido en el intervalo de 240 a 243°C.

15

20

Ejemplo 22

a) Preparación de una tableta de 100 mg:

Se mezclan íntimamente 100 gr. de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamidobenzoato de etilo con una mezcla de 47 gr. de lactosa, 100 gr. de celulosa cristalina y 3 gr. de estearato magnésico, y la mezcla se comprime en tabletas, teniendo cada una un diámetro de 9 mm. y 300 mg. de peso.

25

b) Preparación de un inhalante:

Se disuelven en agua destilada 10 gr. de la sal po-

30

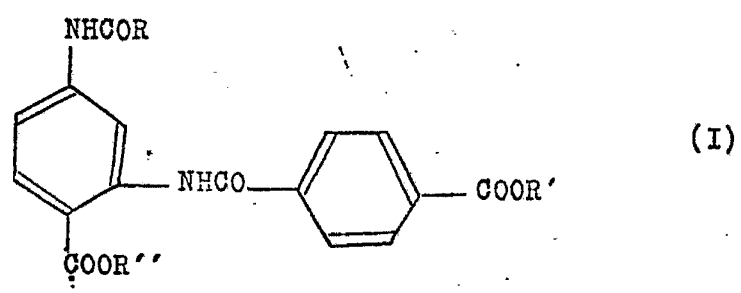
1 tásica de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamidobenzoato de
 etilo molida. Se usa un tampón para controlar el pH de la
 disolución a 8,5 y la disolución se diluye a un volumen to-
5 tal de un litro. Después de filtrarla a través de un filtro
 de membrana de 0,45 μ , la disolución se introduce en una am-
 polla marrón de 1 ml., (las partes sin llenar se purgan con
 nitrógeno gaseoso) que se esteriliza a 121°C durante un perio-
 do de 20 minutos.

c) Preparación de una inyección:

 Se disuelven en agua destilada por inyección 20
10 gr. de la sal sódica de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propiona-
 midobenzoato de etilo. Se usan ácido acético y cloruro sódico
 para controlar el pH de la disolución a 8,0 y una pre-
 sión osmótica de 280 mosm/Kg., y la disolución se diluye a
 un volumen total de un litro. Después de filtrarlo a través
 de un filtro de membrana de 0,45 μ , la disolución se introduce
15 en una ampolla marrón de 2 ml. (las partes sin llenar se pur-
 gan con nitrógeno gaseoso), que se esteriliza a 121°C duran-
 te un periodo de 20 minutos.

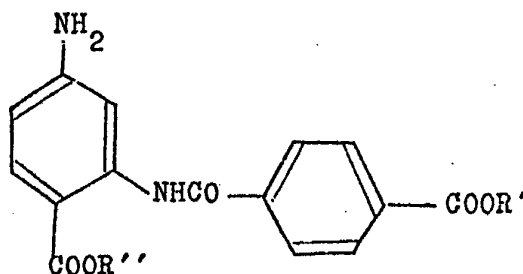
REIVINDICACIONES

20 1.- Un procedimiento para la preparación de un
 derivado de monoamida del ácido tereftálico de fórmula:



30

1 (donde R representa un grupo alquilo inferior de cadena
lineal o ramificada; R' y R'' pueden ser iguales o diferen-
tes, y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-
5 lo inferior de cadena lineal o ramificada) o sales corres-
pondientes, farmacéuticamente aceptables, caracterizado
por condensación de un compuesto de fórmula



10
15 (donde R' y R'' mantienen, cada uno, la significación men-
cionada anteriormente) con derivado reactivo de un grupo
carboxílico de un compuesto de fórmula:



20

(donde R mantiene la significación mencionada anteriormen-
te).

25

2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
donde el compuesto de fórmula (III) es un haluro de ácido,
anhídrido de ácido o un anhídrido de ácido mixto con ácido
carbónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido sulfó-
nico.

30

3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura com-
prendida en el intervalo de -10 a 100°C.

1 4.- Un procedimiento, según la reivindicación 3,
donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura com-
prendida en el intervalo de 0 a 70°C.

5 5.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
donde el compuesto de fórmula (II) reacciona con, de 1 a
8 equivalentes del derivado reactivo del compuesto de fór-
mula (III).

10 6.- Un procedimiento, según la reivindicación 5,
donde el compuesto de fórmula (II) reacciona con de 1,2 a
3 equivalentes del derivado reactivo del compuesto de fór-
mula (III).

15 7.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un di-
solvente seleccionado del grupo formado por agua, benceno,
tolueno, tetrahidrofurano, eter dietílico, dioxano, dime-
tilformamida, cloroformo, cloruro de metileno, piridina,
acetonitrilo y una mezcla de ellos.

20 8.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
donde la reacción se lleva a cabo en presencia de hidró-
xido de un metal alcalino o un metal alcalino térreo, una
base inorgánica seleccionada del grupo formado por carbo-
nato y acetato, o una base orgánica, seleccionada del gru-
po formado por piridina, trietilamina o picolina.

25 9.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención del 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionami-
dobenzoato de etilo.

30 10.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamido-
benzoato de propilo.

1 11.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de 2-(4-carboxibenzamido)-4-propionamido-
benzoato de n-butilo.

5 12.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-isobu-
tiramidobenzoico.

13.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-aceta-
midobenzoico.

10 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-carboxibanzamido)-4-(n-bu-
tiramido)benzoico.

15 15.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-propio-
namidobenzoico.

16.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-carboxibenzamido)-4-isoca-
pronamidobenzoico.

20 17.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-propio-
namidobenzoato de etilo.

25 18.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-metoxicarbonilbenzamido)-
4-isobutiramidobenzoico.

19.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-
propionamidobenzoico.

30 20.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-propoxicarbonilbenzamido)-
4-propionamidobenzoico.

1 21.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-butoxicarbonilbenzamido)-
4-propionamidobenzoico.

5 22.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-isopropiloxicarbonilbenza-
mido)-4-propionamidobenzoico.

 23.- Un procedimiento, según la reivindicación 1,
para la obtención de ácido 2-(4-etoxicarbonilbenzamido)-4-
isobutiramidobenzoico.

10 24.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO MONO-
AMIDA DE ACIDO TEREFTALICO ".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintidos páginas
mecanografiadas.

Madrid, 8 de Junio de 1979

BERNARDO UNGRIA
P. U.

20

25

30