

CASE 881-A

23



324591

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 2-ANILINO-NICOTI-
NICOS", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., domiciliada
en Winkelriedstrasse 56, Lucerna (Suiza).

= . =

POOR
QUALITY



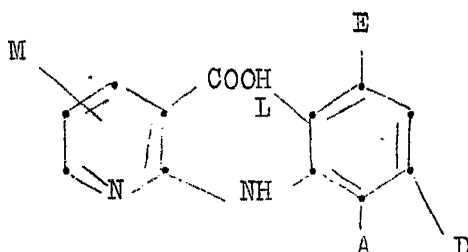
Scherico Limited
Caso 881-A

324591

- 1 -

La presente invención se relaciona con composiciones de materias que son identificables en la técnica de la química como ácidos 2-anilino-nicotínicos y sus derivados funcionales, así como con procedimientos para producir y usar composiciones de esta clase.

La presente invención, que se desea patentar en uno de sus aspectos como composición, se describe como residiendo en el concepto de compuestos químicos que tienen la siguiente fórmula general:



y sus derivados funcionales, tales como ésteres alquílicos inferiores, sales farmacéuticamente aceptables, derivados N-acilados o N-alquilados, y lo similar, en que A, D y E están de acuerdo con lo definido más adelante, con la excepción de que A y E no pueden ser ambos simultáneamente H: A es hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, bromo o trifluorometilo;

D es cloro, bromo, nitro, trifluorometilo o, cuando A es hidrógeno, D puede ser también metilo o metoxilo; E es hidrógeno, cloro, bromo, nitro o trifluorometilo, o cuando A es distinta de hidrógeno, E puede ser también alquilo o alcoxilo; L es hidrógeno o,



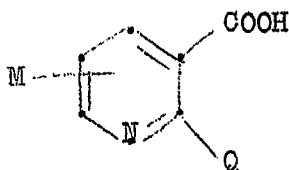
324591

cuando una sola de A o CE es H, L puede ser también halógeno, alquilo, alcoxilo o trifluorometilo; y M es hidrógeno o alquilo inferior.

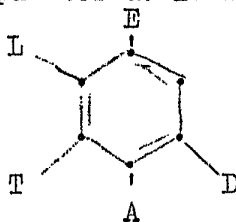
Dentro de las sales farmacéuticamente aceptables están incluidas las sales de metal y de amonio (como por ejemplo las sales de dietanolamina) de los ácidos anilino-nicotínicos mencionados más arriba.

La presente invención, que se desea patentar en otro de sus aspectos de composición, reside en el concepto de formas de dosis farmacéuticas que contienen un nuevo compuesto de la presente invención.

La presente invención, que se desea patentar en uno de sus aspectos de procedimiento, se describe como residiendo en el concepto de hacer reaccionar conjuntamente ácidos nicotínicos de la fórmula general:



o ciertos de sus derivados funcionales equivalentes, según se especifica más adelante, con compuestos de la fórmula general:



donde A, D, E, L y M tienen el mismo significado que el indicado más arriba, y Q y T son grupos reactivos no similares que son capaces de formar conjuntamente el puente de nitrógeno entre la fracción molecular fenilo y la fracción molecular piridina del compuesto de la fórmula I. Q puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alco-

- 324591



xilo, alquiltio, alcoxisulfonilo o nitro, siendo T un grupo amino no substituido o bencil-, alquil- o acil-amino monosubstituido, o T puede ser por ejemplo un átomo de halógeno, siendo Q un grupo amino no substituido o monosubstituido. Resulta evidente que también se puede utilizar otros grupos químicamente equivalentes. Si así fuera conveniente, se puede subsiguientemente separar cualquier substituyente que esté fijado al átomo de nitrógeno, por ejemplo mediante procedimientos de reducción catalítica. Para la preparación de derivados funcionales de los compuestos de la fórmula general I, se puede usar en ciertos casos (por ejemplo con los ésteres) los compuestos de partida apropiadamente substituidos, o se puede subsiguientemente introducir los substituyentes deseados en los ácidos 2-anilino-nicotínicos de acuerdo con métodos conocidos.

La presente invención, que se desea patentar en su aspecto de uso, se describe como residiendo en el concepto de tratar y aliviar inflamaciones y condiciones inflamatorias, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un nuevo compuesto de la presente invención. Otro aspecto es aquél en el cual se usa un nuevo compuesto de la presente invención para producir un efecto analgésico.

Otro aspecto del uso de la presente invención es el empleo de composiciones terapéuticas que, además de los nuevos compuestos de la presente invención, contienen otros ingredientes activos para proveer efectos complementarios deseables cuando se los emplea en el tratamiento de condiciones inflamatorias y en el tratamiento del dolor.

Las formas tangibles de realización de la presente inven-



324591

ción, bajo la forma del ácido libre o de su sal no tóxica, poseen las características inherentes de uso aplicado, de ejercer una respuesta anti-inflamatoria según se determina mediante evaluación farmacológica, y también ejercen una acción analgésica. Por lo tanto, son útiles para tratar inflamaciones y, a dosis más elevadas, para tratar ciertos síntomas de dolor.

El tratamiento de inflamación, con la concomitante ausencia de efectos colaterales inducidos por el agente anti-inflamatorio, ha sido una finalidad largamente buscada. En general, se ha empleado para esta finalidad esteroides que tienen una actividad similar a la de la cortisona. El uso de la terapia con esteroides, adolece de la desventaja de los efectos colaterales inducidos por el corticoide, tales como desequilibrio de electrólito, retención de agua y lo similar.

Las nuevas composiciones de la presente invención son mas bien específicas en su acción, y son de carácter no esteroideal, de manera que se elimina los efectos colaterales debidos a la terapia con esteroides. Se sabe también que se ha comprobado que compuestos no esteroidales utilizados en el tratamiento de condiciones inflamatorias, manifiestan efectos colaterales perjudiciales, como ser por ejemplo

ulceración del tracto gastrointestinal. Mediante el empleo de técnicas comunes de laboratorio, se ha demostrado que los nuevos compuestos de la presente invención tienen una marcada reducción de este efecto ulcerativo y por lo tanto, aunque los compuestos anti-inflamatorios de la presente invención pueden demostrar menos potencia que otros compuestos anteriormente utilizados, la ausencia de los efectos



324591

colaterales mencionados más arriba, aumenta los índices de uso funcional de los nuevos compuestos de la presente invención.

5. Aquellos compuestos de la presente invención que tienen un grupo carboxílico libre pueden ser preparados de preferencia calentando conjuntamente un ácido 2-halo- (de preferencia -cloro- o -bromo-) -nicotínico con una anilina apropiadamente substituida, teniendo lugar dicho calentamiento ya sea en un solvente de alto punto de ebullición tal como xileno o cimeno, o simplemente fundiendo los reactivos en presencia uno del otro. En el procedimiento de fusión, la temperatura de reacción aumenta a medida que avanza la reacción. La reacción queda completa por lo general después de 15 a 30 min, según queda en evidencia por una disminución de la temperatura de reacción. Se trata entonces la fusión con una base acuosa diluida, por ejemplo carbonato de sodio o hidróxido de sodio, y se extracta con un solvente inmiscible en agua. El producto bajo la forma de una sal soluble, se encuentra en la capa acuosa y se lo precipita, a partir de la misma, mediante acidificación con ácido mineral diluido y se le filtra.

19. Durante el curso de la reacción, por cada mol de producto de reacción se forma 1 mol de haluro de hidrógeno. Por consiguiente, se prefiere emplear 2 moles de la anilina substituida por cada mol del reactivo ácido 2-halo-nicotínico. El mol adicional de la primera retoma fácilmente el haluro de hidrógeno formado bajo la forma de una sal de adición de ácido.

20. Se puede emplear también un éster (de preferencia alquilo inferior) del ácido halo-nicotínico. Se puede subsiguientemente hidro-



324591

lizar el grupo éster cuando se desea un ácido 2-anilino-nicotínico con un grupo carboxílico libre (se puede producir hidrólisis durante la reacción con la anilina substituida, pero durante la purificación se puede separar fácilmente el alcohol así producido).

5. Además del uso de los reactivos en la reacción de desplazamiento nucleofílico descripta más arriba, se puede emplear otros reactivos funcionales para producir las nuevas composiciones deseadas de la presente invención. Por ejemplo, en vez de emplear ácido 2-halogenicotínico (o su éster), se puede emplear también un ácido nicotínico (o su éster) que tiene un substituyente alcoxilo, alquiltio, alxisulfonilo, nitro u otro equivalentemente funcional, en su posición 2. En estos casos, se empleará las mismas condiciones de reacción utilizadas en la reacción de desplazamiento nucleofílico descripta más arriba.
10. En vez de emplear las anilinas descriptas más arriba, se puede también calentar un reactivo N-anilina substituida con los precedentes ácidos 2-nicotínicos substituidos (o sus ésteres). Estos reactivos N-anilina substituida de funcionalidad equivalente incluyen aquellas anilinas que están correspondientemente substituidas en la fracción molecular fenilo y en que un átomo de hidrógeno, fijado al átomo de nitrógeno, ha sido reemplazado con substituyentes tales como bencilo, alquilo o acilo. Además, en el uso de estos reactivos de funcionalidad equivalente, se deberá emplear las condiciones de reacción de desplazamiento nucleofílico, descriptas más arriba. En aquellos casos en los cuales se emplea el reactivo N-anilina substituida, se pue-
- 15.
- 20.

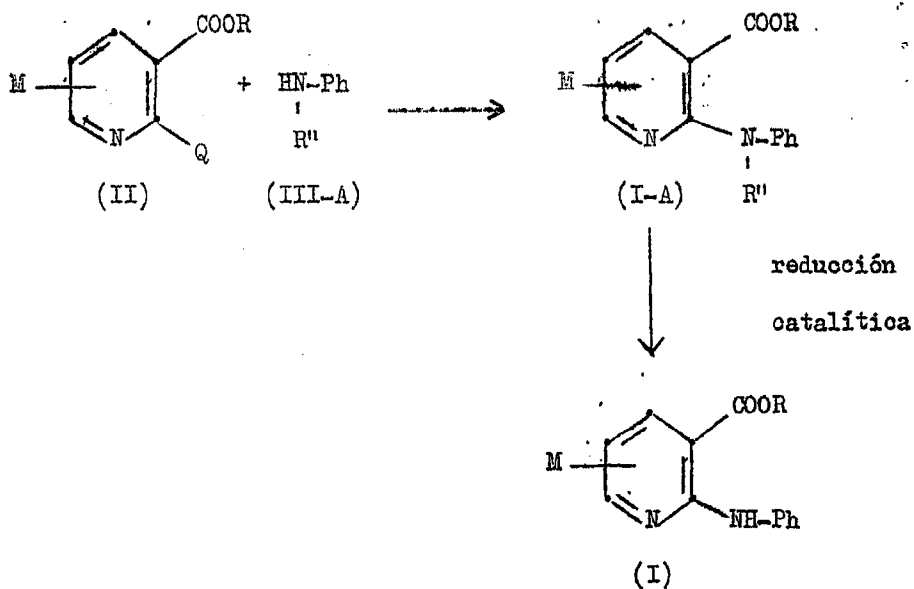
POOR
QUALITY

324591



de someter el ácido 2-(N-anilino sustituido)-nicotínico (o su éster) a procedimientos de reacción catalítica para separar el radical alquilo, bencilo o acilo con respecto al átomo de nitrógeno, cuando se desea un ácido 2-anilino-nicotínico con un átomo de puente de nitrógeno no sustituido. Se puede ilustrar la precedente reacción mediante la siguiente representación esquemática:

5.

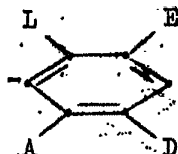


15.

20.

donde M es ya sea hidrógeno o alquilo inferior, Q puede ser por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltio, alcoxisulfonilo o nitro, R puede ser hidrógeno o un sustituyente funcional que no interfiere con la reacción deseada, tal como un grupo éster o átomo de potasio, R'' puede ser alquilo, acilo o bencilo, y Ph representa un fenilo sustituido de la siguiente fórmula:

324591

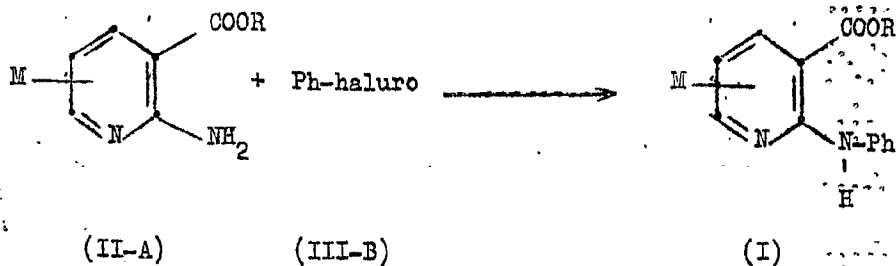


5. donde A, D y E están de acuerdo con lo definido más adelante, excepto que A y E no pueden ser ambas simultáneamente H: A es hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, bromo o trifluorometilo; D es cloro, bromo, nitro, trifluorometilo o, cuando A es hidrógeno, D puede ser también metilo o metoxilo; E es hidrógeno, cloro, bromo, nitro o trifluorometilo o, cuando A es distinta de hidrógeno, E puede ser también alquilo o alcoxilo; y L es hidrógeno o, cuando una de las A o E es H, L puede ser también halógeno, alquilo, alcoxilo o trifluorometilo.
- 10.

- Además, los compuestos abarcados dentro de los conceptos de la presente invención, pueden ser preparados también a partir de ácidos 2-amino-nicotínicos (o, por ejemplo, sus ésteres y sales de potasio), mediante una reacción de desplazamiento nucleofílica con un haluro de fenilo apropiadamente substituido. Como en la reacción de desplazamiento nucleofílica descrita más arriba, se puede efectuar por ejemplo la preparación mediante calentamiento mutuo de los reactivos en un tubo herméticamente cerrado, ya sea en un solvente de alto punto de ebullición tal como xileno, cimeno, o simplemente fundiendo los reactivos en presencia unos de otros.
- 15.
- 20.

Se puede ilustrar la presente reacción mediante la siguiente representación esquemática:

324591



10

donde M, R y Ph están de acuerdo con lo definido más arriba. Si así fuera conveniente, se puede transformar los compuestos, así obtenidos, de acuerdo con métodos conocidos a los correspondientes derivados funcionales, tales como ésteres alquílicos inferiores, sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo la sal de dietanolamina) y derivados N-acilados o N-alkilados o lo similar.

15.

En general, los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos descritos más arriba, son sólidos cristalinos a los cuales se puede purificar mediante cristalización a partir de alcohol acuoso, benceno, acetato de etilo, isopropanol, u otros solventes apropiados.

20.

Son representativos de los reactivos anilina, la 2,3-dicloroanilina, 2-metil-3-cloranilina, 2-metil-3-nitroanilina, 2,3-dibromanilina, 2-metil-3-bromanilina, 3,5-dibromanilina, 3,5-dicloroanilina, 2-metoxi-3-cloranilina, como así también los necesarios para preparar los ácidos anilino-nicotínicos de funcionalidad equivalente descritos más adelante.

Los ácidos nicotínicos preferidos, que son utilizables en la presente reacción, son ácido 2-cloro- (o bromo-) -nicotínico y sus productos de sustitución alquilo, tales como ácido 2-cloro-6-metil-



324591

nicotínico y otros ácidos 2-halo-alquilo inferior-nicotínicos fácilmente disponibles o preparables.

5. Según se indicó más arriba, la terapia anti-inflamatoria mediante adrenocorticoesteroides se ve a veces limitada en su aplicación debido a ciertos efectos colaterales hormonales. Los presentes ácidos anilino-nicotínicos están aparentemente libres de estos efectos colaterales hormonales.

10. Es sabido que las potencias de drogas para retardar la aparición de eritema sobre la piel de cobayos albinos sometidos a irradiación con ultravioletas, están estrechamente correlacionadas con sus potencias como agentes anti-inflamatorios. El ensayo de eritema ultravioleta es un ensayo farmacológico común para determinar actividad anti-inflamatoria. Ciertos agentes, que manifiestan actividad anti-inflamatoria en este ensayo, son también analgésicos, habiéndose demostrado la transferencia a diferentes especies. Estos agentes incluyen 15. fenilbutazona, ácidos acetilsalicílico y antipirina.

20. Se ha comprobado que los derivados de ácido anilino-nicotínico aquí descrito, manifiestan una actividad, según queda en evidencia por el ensayo de eritema ultravioleta, que es igual o mayor que la del agente anti-inflamatorio no esteroide comúnmente utilizado, es decir la fenilbutazona. Por consiguiente, los derivados de ácido anilino-nicotínico aquí descritos son útiles para tratar inflamación, especialmente la asociada con afecciones reumatoideas y osteoporosis articular, trastornos por colágeno, bursitis, artritis gotosa, espondilitis y lo similar.



324591

5.

Los derivados de ácido anilino-nicotínico de la presente invención provocarán una respuesta anti-inflamatoria cuando se los administra en una gama de dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/día. En animales, una dosis de aproximadamente 5 mg/kg de peso del cuerpo será suficiente para provocar una respuesta anti-inflamatoria. De los compuestos aquí descritos, el ácido 2-(2,3-dicloroanilino)-nicotínico y el ácido 2-(2-metil-3-cloroanilino)-nicotínico, resultan más potentes, especialmente en comparación con la fenilbutazona común, para proteger a los animales contra una irradiación letal de ultravioletas. Además, estos compuestos provocan un efecto antipirético farmacológicamente demostrable.

10.

La actividad farmacológica de las formas tóxicas de llevar a la práctica la presente invención, parece ser críticamente dependiente de la estructura. El desplazamiento del grupo carboxilo, como el que existiría en una fracción molecular ácido picolínico o isonicotínico, da por resultado una obliteración o extrema disminución de actividad anti-inflamatoria. Los sustituyentes y su posición en la fracción molecular anilino resulta también especialmente importante para mantener el grado apropiado de utilidad. Como regla general, los ácidos anilino-nicotínicos no sustituidos o monosustituidos, resultan ser ya sea inactivos o bien manifiestan un orden tan bajo de actividad que resultan inútiles. Por lo general tienen una actividad satisfactoria los ácidos N-fenil-2-amino-nicotínicos cuyo núcleo de fenilo está sustituido en la posición 3 por cloro, o por bromo, o por alquilo inferior en combinación con un sustituyente halógeno en 2, o por

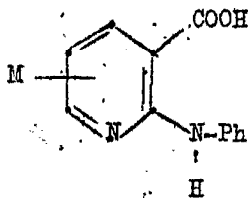
15.

20.



324591

trifluorometilo en combinación con otro sustituyente trifluorometilo en ya sea las posiciones 2 y 5, y que está opcionalmente substituido en posiciones adicionales del núcleo de fenilo por una o más fracciones moleculares elegidas del grupo que consiste en cloro, bromo, alquilo inferior y trifluorometilo. Se ha comprobado que si se dispone substituyentes, como los descriptos más arriba, en las posiciones orto y meta, el compuesto así producido tiene un alto orden de actividad anti-inflamatoria. Se prefiere particularmente los siguientes compuestos: ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metil-3-nitroanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,3-dicloranilino)-nicotínico, ácido 2-(3,5-dicloranilino)-nicotínico, ácido 2-(3,5-bis-trifluorometilanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,6-dicloro-3-metilanilino)-nicotínico, y ácido 2-(2,3,6-tricloranilino)-nicotínico. Resulta, por lo tanto, que la mayoría de los compuestos particularmente activos son miembros del grupo que consiste en ácidos anilino-nicotínicos que tienen la fórmula:



sus derivados funcionales tales como sales de dietanolamina y ésteres alquílicos inferiores, y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables, en que M es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, y Ph es un miembro del grupo que consiste en fenilo substituido en la posición 3 mediante Y en combinación con un substituyente 2-X, y fenilo substituido en la posición 3 por X en combinación con



- 13 - 324591

un sustituyente 5-Z en que X es un miembro del grupo que consiste en metilo, metoxilo, cloro, bromo y trifluorometilo, e Y y Z son cada una miembros del grupo que consiste en cloro, bromo, nitro y trifluorometilo.

5. Más o menos equivalentes a estos, son aquellos compuestos que contienen un halógeno adicional (de preferencia cloro o bromo), alquilo (de preferencia metilo), alcoxilo inferior (de preferencia metoxilo), o un sustituyente trifluorometilo para formar un ácido 2-(2,3,6-anilino trisustituído)-nicotínico o un ácido 2-(2,3,5-anilino trisustituído)-nicotínico. Ejemplos de estos compuestos son el ácido 2-(2,3,6-tricloranilino)-nicotínico, ácido 2-(2,6-dicloro-5-metil-anilino)-nicotínico, y lo similar.

10. De los compuestos N-sustituídos de la presente invención, son representativos el ácido 2-(N-metil-2-metil-3-cloroanilino)-nicotínico, ácido 2-(N-propionil-2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, y lo similar. Estos compuestos forman también parte de los conceptos de la presente invención aquí reivindicados. Se puede preparar estos compuestos N-alquilados y N-acilados mediante los procedimientos descritos más arriba, utilizando los reactivos N-alquil- o N-acil-anilina apropiadamente sustituidos, o de preferencia mediante N-alquilación o N-acilación del ácido anilino-nicotínico.

15. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los métodos de síntesis de las formas tangibles de llevar a la práctica la presente invención.

20. EJEMPLO I



324591

Acido 2-(2-metil-3-cloro-anilino)-nicotínico

Se mezcla 15,7 g (0,1 mol) de ácido 2-cloronicotínico con 23,2 g (0,2 mol) de 2-metil-3-cloranilina. Se agita la mezcla y se la calienta hasta 120 a 130 °C (la temperatura aumenta hasta aproximadamente 175 a 200 °C a medida que avanza la reacción). Después de haberse completado la reacción, según queda en evidencia por una disminución de la temperatura, se enfría la masa y se la tritura en ácido clorhídrico diluido. Se filtra y se lava el sólido con agua. Se recristaliza a partir de acetato de isopropilo, p.f. = 233-235 °C.

10.

Se puede preparar también el compuesto de este ejemplo, es decir ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, calentando conjuntamente 30 g de 2-cloronicotinato de tilo y 45,6 g de 2-metil-3-cloranilina a 200 °C durante 10 min. Se enfría, se disuelve en 100 ml de etanol caliente, se enfría y se filtra, obteniéndose el éster etílico de este ejemplo, p.f. = 77,5-79 °C.

15.

Se disuelve 30,8 g del éster etílico en una solución de 13,25 g de hidróxido de potasio en 1 lt. de metanol. Se calienta durante la noche sobre baño de vapor, permitiendo que se evapore el metanol. Se disuelve el residuo en agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se filtra, obteniéndose el ácido de este ejemplo.

20.

Se puede reemplazar también el ácido 2-cloronicotínico por cantidades equivalentes de ácido 2-metoxi-nicotínico, ácido 2-metil-tionicotínico, ácido 2-metoxisulfonil-nicotínico, ácido 2-nitro-nicotínico y, cuando se sigue substancialmente los mismos procedimientos descriptos en este ejemplo, se produce el ácido 2-(2-metil-3-clorani-

23



- 15 -

324591

lino)-nicotínico desecado.

- En una manera similar, se puede substituir la 2-metil-3-cloranilina por cantidades equivalentes de 2-metil-3-nitroanilina, 2,3-dicloranilina, 3,5-di-trifluorometilanilina, 3,5-dicloranilina, 2-metil-3-bromanilina, 2-metil-3-trifluorometilanilina, 2-metoxi-3-cloranilina, 2-metoxi-3-bromanilina, 2-metoxi-3-trifluorometilanilina, 2-cloro-3-bromanilina, 2,3-di-trifluorometilanilina, 3-metil-5-cloranilina, 3-metil-5-bromanilina, 3-metil-5-trifluorometilanilina, 3-metoxi-5-cloranilina, 3-metoxi-5-bromanilina, 3-metoxi-5-trifluorometilanilina, 3-cloro-5-bromanilina, 3-cloro-5-trifluorometilanilina, 3,5-dibromanilina, 3-trifluorometil-5-cloranilina, 3-trifluorometil-5-bromanilina, 2,3,5-tribromanilina, 2,3,5-tricloronilina, 2,6-dicloro-3-metilanilina, N-metil-2-metil-3-cloranilina, y N-propionil-2-metil-3-cloranilina y, haciendo reaccionar dichos reactivos anilina con ácido 2-cloronicotínico (o con el ácido nicotínico de funcionalidad equivalente tal como ácido 2-bromo-nicotínico, ácido 2-metoxi-nicotínico, ácido 2-metil-tionicotínico y ácido 2-metoxisulfonil-nicotínico o ácido 2-nitronicotínico), substancialmente de acuerdo con los procedimientos descriptos para este ejemplo, se produce ácido 2-(2-metil-3-nitroanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,3-dicloranilino)-nicotínico, ácido 2-(2,5-di-trifluorometilanilino)-nicotínico, ácido 2-(3,5-dicloranilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metil-5-bromanilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metil-3-trifluorometilanilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metoxi-3-cloranilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metoxi-3-bromanilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metoxi-3-trifluorometilanilino)-nicotínico, ácido 2-(2-cloro-3-



324591

5.

bromanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,3-di-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metil-5-cloranilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metil-5-bromanilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metil-5-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metoxi-5-cloranilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metoxi-5-bromanilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metoxi-5-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-cloro-5-bromanilino)-nicotínico, ácido 2-(3-cloro-5-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3,5-dibrom-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-trifluorometil-5-cloranilino)-nicotínico, ácido 2-(3-trifluorometil-5-bromanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,3,5-tribromanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,3,5-tricloranilino)-nicotínico, ácido 2-(2,6-dicloro-3-metil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(N-metil-2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, ácido 2-(N-propionil-2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, respectivamente. En aquellos casos en los cuales un reactivo particular no está específicamente descrito en la literatura, se puede preparar estos reactivos de acuerdo con los métodos utilizados para preparar los reactivos conocidos que son apropiados para las reacciones precedentes.

10.

15.

EJEMPLO II

Sal de diatanolamina de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)nicotínico

20.

A una suspensión de 13,2 g de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico (compuesto del Ejemplo I) y 100 ml de metanol anhidro, se agrega 5,7 g de dietanolamina. Se calienta la mezcla resultante hasta la temperatura de reflujo, hasta que se ha disuelto la totalidad de los sólidos. Se diluye la mezcla calentada mediante 800 ml de éter anhidro, se enfría y se filtra. La sal se separa bajo la forma



- 17 - 324591

de plaquetas incoloras, p.f. = 129-131 °C. Una solución acuosa de esta sal tiene pH = 7,4.

EJEMPLO III

Acido 2-(2,3-dicloranilino)-nicotínico

5. Se mezcla 19,5 g (0,1 mol) de 2-cloronicotinato de potasio, 32,4 g (0,2 mol) de 2,3-dicloranilina, 1 g de polvo de cobre y 100 ml de alcohol n-amílico. Se agita y se somete a reflujo durante 6 hr. Se enfría, se hace alcalino con solución de bicarbonato de sodio. Se destila con vapor para eliminar la 2,3-dicloranilina no reaccionada. Se enfría el residuo del recipiente, se filtra y se extracta el filtrado con éter. Se separa la fase acuosa, se acidifica y se filtra. Se recristaliza a partir de acetato de isopropilo, p.f. = 250-251 °C.

10. Las formas tangibles de llevar a la práctica la presente invención, son ácidos y en efecto son solubles en álcalis acuosos. Se puede preparar las sales de metal alcalino de estos nuevos compuestos, mediante métodos ya conocidos en la técnica para la preparación de una sal de una base fuerte con un ácido débil. Por ejemplo, se puede obtener la sal de metal alcalino, de preferencia la sal sódica, mediante evaporación de una solución alcalina (con hidróxido de sodio) del ácido anilino-nicotínico aquí descripto. Se puede emplear también medios no acuosos. Por ejemplo, mezclando conjuntamente una solución alcohólica de un ácido anilino-nicotínico con una solución alcohólica que contiene una cantidad estequiométrica de un alcóxido de metal alcalino, y evaporando luego el solvente, se obtiene la sal de metal alcalino que es soluble en agua. En una manera similar, y mediante

15.

20.



- 18 - 324591

5. otras técnicas ya conocidas, se puede preparar otros derivados funcionales, es decir otras sales farmacéuticamente aceptables. Además de las sales de sodio, son representativas de sales de esta clase aquellas en las cuales el catión es amonio (por ejemplo dietanolamonio), potasio, litio, calcio, aluminio y otros metales de esta clase, que permiten ventajosamente mayor solubilidad o mayor facilidad de formulación, y se las considera plenos equivalentes del ácido carboxílico libre.

10. Dentro de esta clase de derivados funcionales está también incluidos los derivados de ácido hidroxámico, a los cuales se obtiene mediante la condensación de un éster alquílico de los ácidos anilino-nicotínicos descritos más arriba, con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de metóxido de sodio.

15. Se puede administrar las composiciones aquí descritas, ya sea parenteral o enteralmente, incorporándolas a formas de dosis tales como tabletas, cápsulas, elixires, soluciones, suspensiones y lo similar. Formas representativas de estas formulaciones, que contienen las composiciones de la presente invención, son las siguientes.

Formulaciones de Tabletetas

20. I) Fórmula y método para la producción de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico.

Tabletetas recubiertas entéricas

<u>Fórmula</u>	<u>mg/núcleo</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,0
Acido cítrico	1,0
Lactosa, USP	33,5



324591

5.

Fosfato dicálcico	70,0
Surfactante no iónico (Pluronic F-68)	30,0
Lauril sulfato de sodio	15,0
Polivinilpirrolidona	15,0
Glicol polietilénico (Carbowax 1500)	4,5
Glicol polietilénico (Carbowax 6000)	45,0
Alcohol desnaturalizado	50 ml/1000 núcleos
Almidón de maíz	30,0
<u>Seco</u>	
Lauril sulfato de sodio	3,0
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
Peso de la tableta	350,0

10.

Procedimiento

15.

Se mezcla el ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con el ácido cítrico, lactosa, fosfato dicálcico, surfactante no iónico y lauril sulfato de sodio. Se tamiza la precedente mezcla a través de un tamiz N° 60 y se granula en húmedo con una solución alcohólica que consiste en polivinilpirrolidona, y glicol polietilénico (Carbowax 1500 y 6000. Se agrega más alcohol, si fuera necesario, para llevar los polvos a la condición de una masa pastosa. Se agrega almidón de maíz y se continúa mezclando hasta que se forman gránulos uniformes. Se hace pasar a través de un tamiz N° 10, se los dispone en una bandeja y se los seca en horno a 100 °C durante 12 a 14 hr. Se reduce la granulación secada a través de un tamiz N° 16, se agrega lauril sul-

20.



324591

fato de sodio y estearato de magnesio, se mezcla y se comprime en la forma deseada en una máquina para formar tabletas.

Recubrimiento

5. Se trata los precedentes núcleos con una laca y se los espolvorea con talco para impedir la absorción de humedad. Se agrega capas de subrecubrimiento para redondear el núcleo. Se aplica una suficiente cantidad de capas de laca para hacer entérico el núcleo. Se aplica subcapas adicionales y capas de alisamiento para redondear y alisar completamente la tableta. Se aplica capas de color hasta que se obtiene el tono deseado. Después de secarlas, se pule las tabletas, así recubiertas, para darles un lustre parejo.

10.

II) Combinaciones de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con otras drogas.

A) Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y β -metasona.

15.

<u>Fórmula</u>	<u>mg/tableta</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,000
β -metasona	0,645 ⁽¹⁾
Acido cítrico	1,000
Lactosa	32,855
20. Fosfato dicálcico	70,000
Surfactante no iónico (Pluronic P-68)	30,000
Lauril sulfato de sodio	15,000
Polivinilpirrolidona	15,000
Glicol polietilénico (Carbowax 1500)	4,500
Glicol polietilénico (Carbowax 6000)	45,000

POOR QUALITY

23



324591

Alcohol desnaturalizado	50 ml/1000 tabletas
Almidón de maíz	30,000
<u>Seco</u>	
Lauril sulfato de sodio	3,00
Estearato de magnesio	<u>3,00</u>
Peso de la tableta	350,00

¹⁾ Incluye 7,5 % de exceso.

Procedimiento

Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, ácido cítrico, surfactante no iónico, lauril sulfato de sodio, lactosa y fosfato dicálcico. Se tamiza a través de un tamiz de malla N° 60. Se granula los polvos, mezclados en la manera descrita más arriba, con una solución alcohólica que contiene β-metasona, polivinilpirrolidona, y glicol polietilénico (Carbowax 1500 y 6000). Se agrega alcohol adicional, si así fuera necesario, para llevar la mezcla de polvo a una masa pastosa. Se agrega almidón de maíz y se continúa mezclando hasta que se forman gránulos húmedos. Se hace pasar la granulación húmeda a través de un tamiz N° 10, se dispone bandeja y se seca en horno a 100 °C. durante 12 a 15 hr. Se reduce la granulación seca a través de un tamiz N° 16, se agrega lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, se mezcla y se comprime en una máquina para producir tabletas de acuerdo con las especificaciones.

B) Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y fenilbutazona

5.

10.

15.

20.



324591

5.

10.

15.

20.

<u>Fórmula</u>	<u>mg/tableta</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,00
Fenilbutazona	100,00
Gel de hidróxido de aluminio secado	100,00
Lactosa	50,00
Fosfato dicálcico	59,00
Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	60,00
Lauril sulfato de sodio	30,00
Polivinilpirrolidona	30,00
Glicol polietilénico (Carbowax 1500)	9,00
Glicol polietilénico (Carbowax 6000)	90,00
Alcohol desnaturalizado	90 ml/1000 tabletas
Almidón de maíz	60,00
<u>Seco</u>	
Lauril sulfato de sodio	6,00
Estearato de magnesio	<u>6,00</u>
Peso de la tableta	700,00

Procedimiento

Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, surfactante no iónico, lauril sulfato de sodio, lactosa y fosfato dicálcico. Se tamiza a través de un tamiz de malla N° 60. Se granula los polvos mezclados en la manera descripta más arriba, con una solución alcohólica que contiene fenilbutazona, polivinilpirrolidona, y glicol polietilénico Carbowax 1500 y 6000. Si así fuera nece-



324591

sario; se agrega alcohol adicional para llevar la mezcla de polvo hasta una masa pastosa. Se agrega almidón de maíz y se continúa mezclando hasta que se forman gránulos húmedos uniformes. Se hace pasar la granulación húmeda a través de un tamiz N° 10, se dispone en bandeja y se seca en horno a 100 °C durante 12 a 14 hr. Se reduce la granulación secada a través de un tamiz N° 16, se agrega lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, se mezcla y se comprime en una máquina para la producción de tabletas de acuerdo con las especificaciones.

C) Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y ácido acetilsalicílico.

<u>Fórmula</u>	<u>mg/tableta</u>
Granulación I, ácido acetilsalicílico, cristales	300,00
Granulación II, ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,00
Acido cítrico	1,00
Lactosa	30,50
Fosfato dicálcico	70,00
Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	30,00
Lauril sulfato de sodio	15,00
Polivinilpirrolidona	15,00
Glicol polietilénico (Carbowax 1500)	4,50
Glicol polietilénico (Carbowax 6000)	45,00
Alcohol desnaturalizado	50 ml/1000 tabletas
Almidón de maíz	30,00
<u>Seco</u>	



- 24 - 324591

Lauril sulfato de sodio	3,00
Aceite vegetal	<u>6,00</u>
Peso de la tableta	650,00

Procedimiento:

5. Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, ácido cítrico, surfactante no iónico, lauril sulfato de sodio, lactosa y fosfato dicálcico. Se tamiza a través de un tamiz de malla nº 60. Se granula los precedentes polvos mezclados con una solución alcohólica que contiene ácidos acetilsalicílico, polivinilpirrolidona, y glicol polietilénico (Carbowax 1500 y 6000). Se agrega alcohol adicional si así fuera necesario para llevar la mezcla de polvo hasta una masa pastosa. Se agrega almidón de maíz y se sigue mezclando hasta que se forman gránulos húmedos uniformes. Se hace pasar la granulación húmeda a través de un tamiz nº 10, se dispone en bandeja y se seca en horno a 100°C durante 12 a 14 h. Se reduce la granulación secada a través de un tamiz nº 16, se agrega lauril sulfato de sodio, se mezcla y se comprime en una máquina para la producción de tabletas de acuerdo con las especificaciones. A la porción tamizada secada de la Granulación II, se agrega ácido acetilsalicílico cristalino se hace pasar a través de tamiz nº 20 y se mezcla durante 30 min. Se agrega lauril sulfato de sodio y el aceite vegetal, se mezcla y se comprime en forma de tabletas en una máquina para la producción de tabletas de acuerdo con las especificaciones deseadas.
- 10.
- 15.
- 20.
25. III) Formulación para cápsulas.



324591

<u>A) Fórmula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,00
Acido cítrico	1,00
Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	40,00
Lauril sulfato de sodio	20,00
Lactosa	238,00
Estearato de magnesio	<u>1,00</u>
	400,00

Procedimiento

10.

Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, ácido cítrico, surfactante no iónico, lauril sulfato de sodio y lactosa. Se hace pasar a través de un tamiz N° 80. Se agrega estearato de magnesio, se mezcla y se encapsula en cápsulas de gelatina de dos piezas de la medida apropiada.

15.

<u>B) Fórmula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,0
Gel de hidróxido de aluminio secado	100,0
Acido cítrico	1,0
Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	50,0
Lauril sulfato de sodio	25,0
Lactosa	222,0
Estearato de magnesio	<u>2,0</u>
	500,0

20.

Procedimiento

Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-ni-

324591



cotínico, ácido cítrico, surfactante no iónico, lauril sulfato de sodio y lactosa. Se hace pasar a través de un tamiz N^o 80. Se agrega estearato de magnesio, se mezcla y se encapsula en cápsulas de gelatina de dos piezas de la medida apropiada, agregando a la

5. mezcla el gel de hidróxido de aluminio secado antes de tamizar.

C)

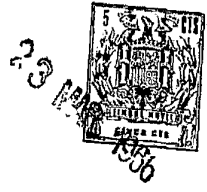
<u>Fórmula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,0
Acido acetilsalicílico, tamiz N ^o 80	300,0
Acido cítrico	1,0
Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	60,0
10. Lauril sulfato de sodio	34,0
Lactosa	13,0
Estearato de magnesio	<u>2,0</u>
	510,0

Procedimiento:

15. Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)nicotínico, ácido cítrico, surfactante no iónico, lauril sulfato de sodio y lactosa. Se hace pasar a través de un tamiz N^o 80. Se agrega estearato de magnesio, se mezcla y se encapsula en cápsulas de gelatina de dos piezas de la medida apropiada.

D)

<u>Fórmula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,000
20. β -metasona	0,645 ⁽¹⁾
Gel de hidróxido de aluminio secado	100,000
Oxido de magnesio	50,000
Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	50,000
Lauril sulfato de sodio	25,000
25. Acido cítrico	1,000



324591

Lactosa	171,355
Estearato de magnesio	<u>2,000</u>
	500,000

Procedimiento:

5. Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloróanilino)-nicotínico, betametasona, gel de hidróxido de aluminio seco, óxido magnésico, surfactante no iónico F-68, lauril sulfato de sodio, y lactosa. Se hace pasar a través de un tamiz Nº 80. Se agrega estearato de magnesio, se mezcla y se encapsula en cápsulas de gelatina de dos piezas de la medida apropiada.

10. 1) Incluye 7,5% de exceso.

E)	<u>Fórmula</u>	<u>mg/cápsula</u>
	Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,00
	Fenilbutazona	100,00
	Gel de hidróxido de aluminio secado	100,00
	Oxido de magnesio	50,00
15.	Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	87,00
	Lauril sulfat de sodio	60,00
	Acido cítrico	1,00
	Estearato de magnesio	<u>2,00</u>
		500,00

Procedimiento:

20. Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, fenilbutazona, gel de hidróxido de aluminio seco, óxido de magnesio, ácido cítrico, surfactante no iónico y lauril sulfato de sodio. Se hace pasar a través de un tamiz nº 80. Se agrega estearato de magnesio, se mezcla y se encapsula en cápsulas de gelatina de dos piezas de la medida apropiada.

25. IV) Suspensión oral

<u>Fórmula</u>	<u>mg/5 ml</u>
Sal de dietanolamina de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100,0



324591

Veegum, Vanderbilt (silicato complejo de magnesio aluminio como coloide hidrófugo	50,0
Azúcar granulado común, USP	2500,0
Solución de Sorbitol, USP	1250,0
Sacarina de sodio, NF	50,0
Benzoato de sodio, USP	5,0
Etanol, USP	0,025 ml
Mentol, USP	1,000
Aroma	c.s.
Agua purificada, USP, c.s.p.	5 ml

10.

Método de producción

Se disuelve la sacarina de sodio, benzoato de sodio, azúcar granulado común y solución de sorbitol en aproximadamente 80 % de la cantidad necesaria de agua. Se dispersa la Veegum en aproximadamente 5 % de la cantidad necesaria de agua y se agrega esta dispersión

15.

al jarabe previamente preparado. Se prepara un lodo de la sal de dietanolamina de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con aproximadamente 10 % de la cantidad necesaria de agua y se hace pasar a través de un molino de coloide apropiado hasta que queda libre de textura arenosa. A la tanda se agrega el lodo activo molido. Se disuelve

20.

el mentol y aroma en el alcohol, y se agrega a la tanda la solución resultante. Se agrega suficiente cantidad de agua purificada para llevar la tanda al volumen total. Se agita hasta que queda uniforme.

V) Supositorio

<u>Fórmula</u>	<u>mg/2 g</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100



324591

Aceite de Theobroma, calidad farmacéutica, c.s.p. 2 g

Método de producción

5. Se prepara un lodo del ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con una porción del aceite de theobroma fundido, y se hace pasar el lodo a través de un molino de coloide apropiado hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega suficiente cantidad de aceite de theobroma para llevar la tanda al peso final. Se vierte la mezcla fundida, manteniendo uniformidad, en moldes apropiadamente preparados y se deja enfriar.

10.

<u>Fórmula</u>	<u>mg/2 g</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	100
Glicol polietilénico 1000	1500
Glicol polietilénico 4000, USP, c.s.p.	2 g

Método de Producción

15.

Se prepara un lodo del ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con una porción de la mezcla de glicol polietilénico fundido. Se hace pasar el lodo a través de un molino de coloide apropiado hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega suficiente mezcla de glicol polietileno fundido para llevar la tanda a su peso final. Se vierte la mezcla fundida, manteniendo uniformidad, en moldes apropiadamente preparados y se deja enfriar.

20.

VI) Ungüento para tópicos

<u>Fórmula</u>	<u>mg/g</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	20,0
Metilparabeno, USP	0,5



324591

Propilparabeno USP	0,1
Petrolato, USP, c.s.p.	1 g

Método de producción

5.

Se disuelve los parabenos en el petrolato fundido. Se prepara un lodo del ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con una porción de la solución de parabeno. Se hace pasar el lodo a través de un molino de colcoide apropiado hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega el lodo al resto de la solución de parabeno y se mezcla mientras se enfría hasta la temperatura ambiente.

10.

VII) Ungüento para tópico con esteroide

Fórmula

15.

	<u>mg/g</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	20,0
β-metasona	2,0
Metilparabeno, SUP	0,5
Propilparabeno, USP	0,1
Petrolato, USP, c.s.p.	1 g

Método de producción

20.

Se disuelve los parabenos en el petrolato fundido. Se prepara un lodo del ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y β-metasona con una porción de la solución de parabeno. Se hace pasar el lodo a través de un molino de colcoide apropiado hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega este lodo al resto de la solución de parabeno y se mezcla mientras se enfría hasta la temperatura ambiente.

25.

VIII) Crema para tópicos

Fórmula

mg/g



324591

	Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	20,0
	Acido esteárico, USP	60,0
	Monoestearato de glicol propilánico	100,0
	Miristato de isopropilo	80,0
5.	Glicol propilánico, USP	30,0
	Monopalmitato de polioxietilen sorbitan	60,0
	Solución de sorbitol, USP	20,0
	Metilparabeno, USP	1,0
	p-hidroxibenzato de butilo, calidad farmacéutica	4,0
10.	Agua purificada, c.s.p.	1 g

Procedimiento:

Se funde conjuntamente el ácido esteárico, monoestearato de glicol propilánico, glicol propilánico, miristato de isopropilo y una porción del monopalmitato de polioxietilen sorbitan. A las caras derretidas se agrega una solución calentada que contiene la solución de sorbitol, metil y butilparabenos, y se mezcla hasta homogeneidad mientras se enfría.

A través de un molino de coloide se hace pasar el ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con el resto del monopalmitato de polioxietilen sorbitan y una porción del agua purificada, hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega este lodo molido a la base de crema y se mezcla el producto completo, mientras se enfría hasta la temperatura ambiente, hasta que queda uniforme.

IX) Crema para tópicos con esteroide

25.	<u>Fórmula</u>	<u>mg/g</u>
	Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	20,0

324591



	B-metasona	2,0
	Acido esteárico, USP	60,0
	Monoestearato de glicol propilénico	100,0
	Miristato de isopropilo	80,0
5.	Glicol propilénico, USP	30,0
	Monopalmitato de polioxietilen sorbitan	60,0
	Solución de sorbitol, USP	20,0
	Metilparabeno, USP	1,0
	p-hidroxibenzoato de butilo, calidad farma- cautica	4,0
10.	Agua purificada, c.s.p.	1 g

Procedimiento:

Se funde conjuntamente el ácido esteárico, monoestearato de glicol propilénico, glicol propilénico, miristato de isopropilo y una porción del monopalmitato de polioxietilen sorbitan.

15. A las caras derretidas se agrega una solución calentada que contiene la solución de sorbitol, metil y butilparabenos, y se mezcla esta homogeneidad mientras se enfría.

A través de un molino de coloide se hace pasar el ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y B-metasona, con el resto del monopalmitato de polioxietilen sorbitan y una porción del agua purificada, hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega el lodo molido a la base de crema y se mezcla el producto completo hasta que queda uniforme, mientras se enfría hasta la temperatura ambiente.

25. X) Crema para tópicos mg/g

Fórmula

Ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico 20,0

324591



	Acido esteárico, USP	60,0
	Monoestearato de glicol propilénico	100,0
	Miristato de isopropilo	80,0
	Glicol propilénico, USP	30,0
5.	Monopalmitato de polioxietilen sorbitan	60,0
	Solución de sorbitol, USP	20,0
	Metilparabeno, USP	1,0
	p-hidroxibenzoato de butilo, calidad farma- cútica	4,0
	Sulfóxido de dimetilo	300,0
10.	Agua purificada, c.s.p.	1 g

Procedimiento:

Se derrite conjuntamente el ácido esteárico, monoestearato de glicol propilénico, glicol propilénico, miristato de isopropilo, sulfóxido de dimetilo, y una porción del monopalmitato de polioxietilen sorbitan. A las caras derretidas se agrega una solución calentada que contiene la solución de sorbitol, metil y butilparabenos, y se mezcla hasta homogeneidad mientras se enfría.

Se hace pasar a través de un molino de coloide el ácido 2--(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico con el resto del monopalmitato de polioxietilen sorbitan y una porción del agua purificada, hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega el lodo molido a la base de crema y se mezcla el producto completo hasta uniformidad mientras se enfría hasta la temperatura ambiente.

XI) Crema para tópicos con esteroide

324591



	<u>Fórmula</u>	<u>mg/g</u>
	Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	20,0
	B-metasona	2,0
	ácido esteárico, USP	60,0
5.	Monoestearato de glicol propilénico	100,0
	Miristato de isopropilo	80,0
	Glicol propilénico, USP	30,0
	Monopalmitato de polioxietilen sorbitan	60,0
	Solución de sorbitol, USP	20,0
	Metilparabeno, USP	1,0
10.	p-hidroxibenzoato de butilo, calidad farmacéutica	4,0
	Sulfóxido de dimetilo	300,0
	Agua purificada, c.s.p.	1 g

Procedimiento:

15. Se funde conjuntamente el ácido esteárico, monoestearato de glicol propilénico, glicol propilénico, miristato de isopropilo, sulfóxido de dimetilo y una porción del monopalmitato de polioxietilen sorbitan. A las caras derretidas se agrega una solución calentada que contiene la solución de sorbitol, metil y
20. butilparabenos, y se mezcla hasta homogeneidad mientras se enfría.

A través de un molino de coloide se hace pasar el ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y B-metasona con el resto del monopalmitato de polioxietilan sorbitan y una porción del agua purificada hasta que queda libre de contextura arenosa. Se agrega el lodo

25.

324591



molido a la base de crema y se mezcla el producto completo hasta que queda uniforme mientras se enfría hasta la temperatura ambiente.

Formas de Dosis

I) Suspensión estéril oftálmica u óptica

5.	Sal de dietanolamina de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)nicotínico	10,0 mg (gama 0-25 mg/ml)
	Citrato de sodio	10,0
	Cloruro de benzalconio	0,20
	Agua purificada, c.s.p.	1 ml

10. Mediante precipitación estéril se prepara la sal de dietanolamina de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico. Se lleva a cabo la precipitación estéril, filtrando una solución concentrada en solvente orgánico de la sal de dietanolamina de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y rociando en agua bajo condiciones asépticas controladas. Se obtiene como resultado dimensiones uniformes de partículas pequeñas, se filtra y se seca asépticamente. Se dispersa entonces asépticamente el polvo secado, en una solución 10X de cloruro de benzalconio y se agrega el filtrado de sodio previamente estéril, filtrando. Una vez uniformemente dispersado, se agrega suficiente cantidad de agua destilada estéril para preparar el volumen final. Otros reguladores de pH incluyen:

Fosfato de sodio dibásico	0-5 mg/ml
Fosfato de sodio monobásico	0-10 mg/ml
Acetato de sodio	0-5 mg/ml

Otros protectores incluyen:



- 36 - 324591

Clorobutanol	0-5,0 mg/ml
Alcohol feniletílico	0-5 mg/ml
Otros agentes humectantes incluyen:	
Mono-oleato de polioxietilen-20-sorbita- tan (tween 80)	0-5,0 mg/ml
Polímero de p-iso-octilpolioxietile- no fenol (triton WR 1339)	0-5 mg/ml

II) Preparación oftálica

5.

10.

15.

20.

<u>Fórmula</u>	<u>mg/ml</u>
Acido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	1,00
Aceite vegetal polioxietilado (Emulphor EL620)	50,00
Estearato de polioxietileno (40) (Myrcj 525)	50,00
Timerosal	0,020
Citrato de sodio	10,00
Acido etilendiamina tetra-acético disódico	0,10
Agua purificada, c.s.p.	1 ml

Se prepara mezclando la fase de surfactante con ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico y calentando hasta 70 a 80 °C hasta que queda disuelto, agregando entonces 75% de agua purificada a 70°C y disolviendo los componentes restantes en el orden indicado. Se prepara el producto hasta el volumen final, después de enfriamiento hasta 25°C, mediante adición de suficiente cantidad de agua purificada. Se filtra asépticamente el producto haciéndolo pasar a un recipiente apropiado.

Otros reguladores de pH incluyen:

Fosfato de sodio dibásico	0-10 mg/ml
---------------------------	------------



324591

	Fosfato de sodio monobásico	0-10 mg/ml
	Acetato de sodio	0-5 mg/ml
	Otros protectores incluyen:	
	Cloruro de benzalconio	0-0,2 mg/ml
5.	Clorobutanol	0-5 mg/ml
	Timerosal	0-0,1 mg/ml
	Nit ato/acetato fenilmercúrico	0,02 mg/ml
	Otros agentes humectantes incluyen monoalurato de polioxie-	
	tilen-20-sorbitan (tween 20) hasta	200 mg/ml
10.	Mono-oleato de polioxietilen-20-sorbitan	
	(tween 80) hasta	200 mg/ml
	Pluronic, F-68 (surfactante no iónico)	
	hasta	50 mg/ml

III) Suspensión parenteral

	<u>Fórmula</u>	<u>mg/ml</u>
15.	Sal de dietanolamina de ácido 2-(2-metil-3-clo- ranilino)-nicotínico	50,0
	Citrato de sodio	10,0
	Mono-oleato de polioxietilen-20-sorbitan (Tween 80)	1,0
	Carboximetil celulosa sódica	5,0
20.	Metilparabeno, USP	1,8
	Propilparabeno, USP	0,2
	Alcohol bencílico	9,0
	Agua purificada, c.s.p.	1 ml

En un concentrado filtrado estéril 10X de tween 80 y citra-
to de sodio se dispersa sal de dietanolamina estéril de ácido 2-(2-



324591

metil-3-cloranilino)-nicotínico. Cuando está dispersado, se agrega un vehículo filtrado estéril 1,33X de los componentes restantes. Cuando está suficientemente dispersado, se agrega agua en cantidad suficiente para inyección, hasta volumen final. Se almacena entonces el producto bajo condiciones asépticas hasta que se lo envasa en ampollas de dosis múltiples.

5.

IV) Solución parenteral

<u>Fórmula</u>	<u>mg/g</u>
Sal de dietenolamina de ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico	50,0
Alcohol bencílico	15,0
Benzoato de bencilo	200,0
Glicol polietilénico 400, USP, c.s.p.	1,00 g

10.

Se prepara este producto por calentamiento del glicol hasta 86°C, disolviendo la sal de dietenolamina del ácido 2-(2-metil-3-cloranilino)-nicotínico, y el alcohol bencílico, y agregando entonces aproximadamente 75% del glicol polietilénico 400.

15.

Se enfría la tanda a 25°C, y se agrega el glicol polietilénico 400 restante. Se filtra asépticamente haciéndolo pasar a un recipiente estéril.

20.

Otro protector posible es:

Parahidroxibenzoato de butilo	0-2,0 mg/ml
-------------------------------	-------------

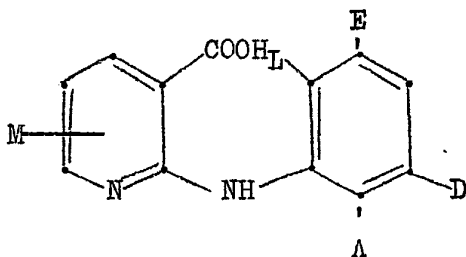


324591

REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 504 125 del 23 de octubre de 1965:

5. 1. Un procedimiento para preparar ácidos 2-anilino-nicotínicos, de la fórmula general I



(I)

10.

y sus derivados funcionales, donde A, D y E están de acuerdo con lo definido más adelante, excepto que A y E no pueden ser ambas simultáneamente H: A es hidrógeno, metilo, metoxilo,

15.

cloro, bromo o trifluorometilo; D es cloro, bromo, nitro, trifluorometilo o cuando A es hidrógeno D puede ser también metilo o metoxilo; E es hidrógeno, cloro, bromo, nitro o trifluorometilo o, cuando A es distinta de hidrógeno, E puede ser también alkilo o alcoxilo; L es hidrógeno o, cuando de A o E

20.

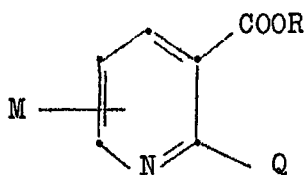
una es H, L podrá ser también halógeno, alkilo, alcoxilo o



324591

trifluorometilo; y M es hidrógeno o alquilo inferior, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar compuestos, de la fórmula general II:

5.

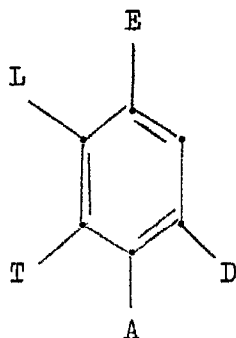


(II)

10.

con compuestos de la fórmula general III:

15.



(III)

20.

siendo, en estas fórmulas, R un átomo de hidrógeno o un sustituyente funcional que no interfiere con la reacción deseada, por ejemplo un grupo éster o un átomo de potasio, y Q y T son grupos reactivos no similares capaces de formar conjuntamente el puente nitrógeno entre la fracción molecular fenilo y la fracción molecular piridina de los compuestos de la fórmula I;

25.



324591

- si así fuera conveniente, se somete los compuestos de la fórmula I, así obtenidos, a procedimientos de reducción catalítica para separar cualquier substituyente alquilo, bencilo o acilo en el puente nitrógeno; si así fuera conveniente, se hidroliza cualquier éster en el grupo carboxilo del compuesto resultante de la fórmula I; y/o, si así fuera conveniente, se transforma a sus derivados funcionales los compuestos así obtenidos de la fórmula general I.
- 5.
10. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el símbolo Q en la fórmula general II representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltio, alcoxisulfonilo o nitro, y el símbolo T en la fórmula general II representa un grupo bencil-,
15. alquil- o acil-amino monosustituido.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el símbolo Q en la fórmula general II, representa un grupo amino no sustituido o monosustituido y el símbolo T en la fórmula general
20. III representa un átomo de halógeno.
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho

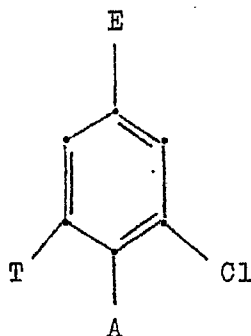


324591

de que se lleva a cabo la reacción mediante calentamiento, de los reactivos en un solvente inerte de alto punto de ebullición.

5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar compuestos de la fórmula general II, en que M es un átomo de hidrógeno, Q es un átomo de halógeno, un grupo alcóxido, alquiltio, alcóxidosulfonilo o nitro, y R es un átomo de hidrógeno o un grupo éster, con compuestos de la fórmula general III-C

15.



(III-C)

20.

donde A y E tienen el mismo significado que el indicado en la reivindicación 1, siempre que, de A y E, una y solamente una es hidrógeno, y T es un grupo amino o un grupo aminobencil-, alquil- o acil- monosustituido.



324591

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que en la fórmula III-C, A representa un átomo de hidrógeno y E representa un átomo de cloro.
- 5.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que en la fórmula III-C, A representa un grupo metilo y E representa un átomo de hidrógeno.
- 10.
8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 2-cloronicotinato de potasio con 2,3-dicloroanilina.
- 15.
9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo la reacción en presencia de polvo de cobre y/o carbonato alcalino.
- 20.
10. Un procedimiento para preparar ácidos 2-anilino-nicotinicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 43 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de marzo de 1966.

p. a.

JAI ME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ