

CASE 920-X



341735

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

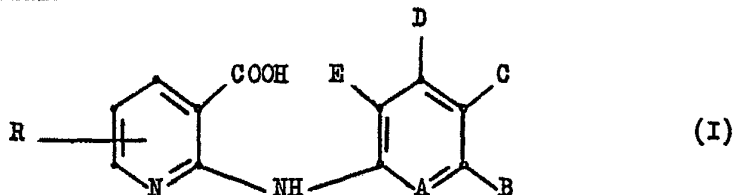
por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
Nº 324.591" POR "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS
2-ANILINO-NICOTINICO", a favor de la firma suiza SCHERICO
LTD., residente en LUCERNA (Suiza), Winkelriedstrasse, 56.

= . =



La presente invención se relaciona con derivados de ácido 2-anilino-nicotínico, con procedimientos para prepararlos, y con composiciones farmacéuticas que los contienen que son especialmente útiles para tratar inflamación y ciertos síntomas de dolor.

5 Los compuestos de ácido 2-anilino-nicotínico provistos de acuerdo con la presente invención en uno de sus aspectos, son los de la fórmula general:



15 y sus derivados funcionales no tóxicos, en que R representa hidrógeno o alquilo inferior, A representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, B representa hidrógeno o, en el caso en que una u otra o ambas de A y E representan nitro o tanto A como D representan hidrógeno, B representa entonces hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, C representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, D representa hidrógeno, o, en el caso en que una u otra o ambas de A y E representan nitro, D representa entonces hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, y E representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro o trifluorometilo, excepto que cuando una u otra o ambas de A y E es hidrógeno por lo menos uno de los sustituyentes en la fracción molecular anilino debe ser nitro.

25 Una clase preferida de compuestos son los de la fórmula I, que se ha mencionado más arriba, en que B, C y D representan todas hidrógeno y A representa cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo y E representa cloro, bromo, nitro o trifluorometilo. Compuestos particularmente preferidos dentro de esta clase son aquellos en que A representa cloro, bromo, metilo o trifluorometilo, y E representa cloro, bromo, nitro o trifluorometilo y sus derivados funcionales no tóxicos. Ejemplos

30

341735

- 3 -



de compuestos 2,6 dentro de esta clase incluyen: ácido 2-(2-metil-6-
-cloro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metil-6-bromo-anilino)-nicotíni-
co, ácido 2-(2-metil-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-metil-6-
-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-dicloro-anilino)-nico-
tínico, ácido 2-(2-cloro-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(cloro-6-
-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-6-ditri-fluoro-anilina)-
-nicotínico, y derivados funcionales no tóxicos de estos compuestos.

Otra clase preferida de compuestos son aquellos de la fórmula
I, que se ha mencionado más arriba, en que una de las A, C y E represen-
ta nitro, y una o ambas de B y D representa cloro, bromo, alquilo infe-
rior o trifluorometilo, y sus derivados funcionales no tóxicos.

Compuestos particularmente preferidos dentro de esta clase son
compuestos de ácido anilino nicotínico di-sustituído en que una de las A,
C y E representa nitro y las otras dos representan hidrógeno, y una de
las B y D representa cloro, bromo, metilo o trifluorometilo y la otra re-
presenta hidrógeno, y su derivado funcional no tóxico.

Ventajosamente, el sustituyente nitro está situado en la posi-
ción 2 ó 6 en la fracción molecular fenilo. Ejemplos de compuestos di-
-sustituídos comprendidos dentro de esta clase incluyen: ácido 2-(2-ni-
tro-3-cloro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-3-bromo-anilino)-nico-
tínico, ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-
-3-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-cloro-anilino)-
-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-cloro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-
-nitro-5-bromo-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-metil-anilino)-
-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-trifluorometil-anilino)-nicotínico, á-
cido 2-(3-cloro-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-bromo-6-nitro-
-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metil-6-nitro-anilino)-nicotínico, á-
cido 2-(3-trifluorometil-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(5-cloro-
-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(5-bromo-6-nitro-anilino)-nicotí-
nico, ácido 2-(5-metil-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(5-trifluo-



rometil-(6-nitro-anilino)-nicotínico, y derivados funcionales no tóxicos de estos compuestos.

Otra clase preferida de compuestos son los de la fórmula I, que se ha mencionado más arriba, en que la totalidad de A, B, C, D y E repre-

5. sentan hidrógeno, excepto una de ellas que representa nitro, y los derivados funcionales no tóxicos de estos compuestos.

Compuestos comprendidos dentro de esta clase incluyen: ácido 2-(2-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(4-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(5-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(6-nitro-anilino)-nicotínico y sus derivados funcionales no tóxicos.

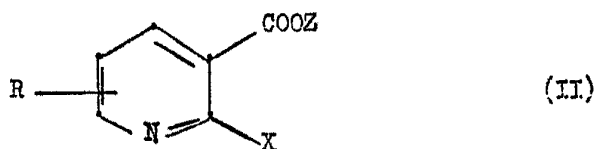
- 10.

Derivados funcionales no tóxicos de compuestos de la fórmula I incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, ésteres, especialmente ésteres de alquilo inferior, compuestos N-alquilados y N-acilados y derivados de ácido hidroxiácido.

- 15.

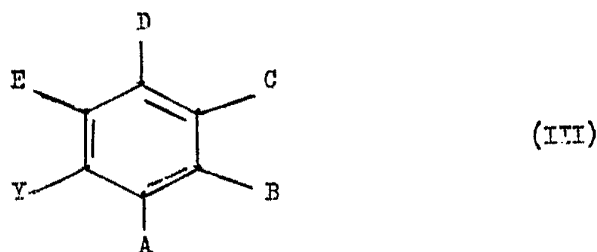
En otro de sus aspectos, la presente invención provee un procedimiento para preparar los nuevos compuestos, que comprende hacer reaccionar conjuntamente un compuesto de ácido nicotínico de la fórmula general:

- 20.



con un compuesto de la fórmula general:

- 25.



en que R, A, B, C, D y E tienen el mismo significado y las mismas limitaciones como en la fórmula I indicada más arriba, Z representa hidrógeno

- 30.

- 5 -
341735



o un grupo funcional, es decir un grupo alquilo, o un átomo de metal alcalino tal como potasio que no interfiere con la reacción deseada, y X e Y son grupos reactivos diferentes a los cuales se elige de manera que, en la reacción, interaccionan con la formación de un puente de nitrógeno entre la fracción molecular fenilo y la fracción molecular ácido nicotínico.

El grupo reactivo X en el compuesto II de ácido nicotínico puede ser por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltío, alcoxisulfonilo o nitro cuando el grupo reactivo Y en el compuesto II puede ser un grupo amino (por ejemplo bencilo, alquilo o acilo) no sustituido o mono-sustituido. Cuando el grupo reactivo Y es un átomo de halógeno, X puede ser por ejemplo un grupo amino no sustituido o sustituido.

El compuesto resultante de la etapa de reacción principal puede ser sometido, si así fuera conveniente, a cualquiera o más de las siguientes etapas finales.

(i) transformación a un derivado funcional no tóxico que involucra, por ejemplo, N-alquilación o N-acilación con la fijación de un grupo alquilo o acilo al átomo de nitrógeno del puente, o transformación de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable o un derivado reactivo del mismo;

(ii) separación, por ejemplo mediante procedimientos catalíticos, de cualquier sustituyente alquilo, bencilo o acilo fijado al átomo de nitrógeno;

(iii) hidrólisis de cualquier agrupación éster, y;

(iv) hidrólisis de un compuesto de nicotinamida con la eliminación de un compuesto de anilina.

De preferencia se prepara los compuestos de la presente invención, que tienen un grupo ácido carboxílico libre, calentando conjuntamente un ácido 2-halo-nicotínico con un compuesto de anilina apropiadamente sustituida. Convenientemente, se emplea un ácido 2-cloro o bromo-



nicotínico. El calentamiento de los reactivos involucra ya sea el calentamiento de una solución, que los contiene, en un solvente de alto punto de ebullición, es decir por ejemplo un glicol o un hidrocarburo aromático tal como xileno o cimeno, o la fusión de los reactivos en presencia
5 entre sí mediante técnicas usuales y comunes.

En los procedimientos de fusión, la temperatura de reacción se aumentará a medida que avanza la reacción. La reacción queda en general completa después de 15 a 30 min. según queda en evidencia por una disminución en la temperatura de reacción. Se trata entonces la fusión fundida con una base acuosa diluída, por ejemplo carbonato de sodio o hidróxido de sodio y se la extrae en un solvente inmiscible con agua. El producto, bajo la forma de una sal soluble, está en la capa acuosa y se le precipita de la misma mediante acidificación con ácido mineral diluído. Se filtra entonces y se recrystaliza.
10

Durante el curso de la reacción, por cada mol de producto de reacción se forma un mol de haluro de hidrógeno. Por consiguiente, se prefiere emplear dos moles de la anilina sustituida por cada mol del reactivo ácido 2-halo-nicotínico. El mol extra del primero retoma fácilmente al haluro de hidrógeno generado bajo la forma de una sal de adición de ácido.
15
20

En vez del ácido 2-halo-nicotínico bajo la forma del ácido libre, se puede emplear su derivado éster. De preferencia, el derivado éster es un éster de alcanóilo inferior. Se puede hidrolizar subsiguientemente el grupo éster, si se desea un compuesto de ácido 2-anilino-nicotínico con un grupo ácido carboxílico libre. En efecto, durante la reacción con la anilina sustituida, puede producirse hidrólisis, pero el alcohol producido en esta manera se separa fácilmente durante la purificación.
25

Además del uso de los reactivos específicos mencionados como apropiados para el uso en las precedentes reacciones de desplazamiento nucleófilo, se puede emplear otros reactivos que actúan de manera equiva-
30

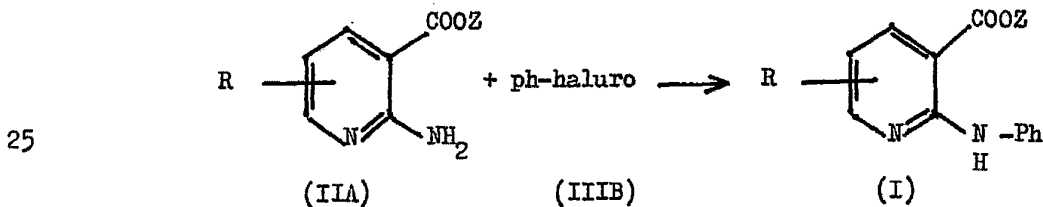


en que R es ya sea hidrógeno o alquilo inferior, X puede ser por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltio, alquilsulfonilo o nitró, Z puede ser hidrógeno o un sustituyente funcional que no interfiere con la reacción deseada, tal como un grupo alquilo inferior o átomo de potasio, R'' puede ser alquilo, arilo obencilo, y Ph representa un grupo fenilo sustituido de la fórmula:



en que A, B, C, D y E tienen los mismos significados, y las mismas limitaciones como en la fórmula I ilustrada más arriba.

En otra variante del procedimiento de condensación de acuerdo con la presente invención, se hace reaccionar un compuesto de ácido 2-amino-nicotínico bajo la forma del ácido libre o un derivado funcional, tal como éster o sal de potasio, con un haluro de fenilo apropiadamente sustituido. Se puede llevar a cabo esta reacción de desplazamiento nucleófilo, como para las reacciones descritas más arriba, calentando los reactivos conjuntamente en un recipiente herméticamente cerrado, ya sea en un solvente de alto punto de ebullición o simplemente fundiendo los reactivos en presencia entre sí. Se ilustra este procedimiento mediante la siguiente representación esquemática:

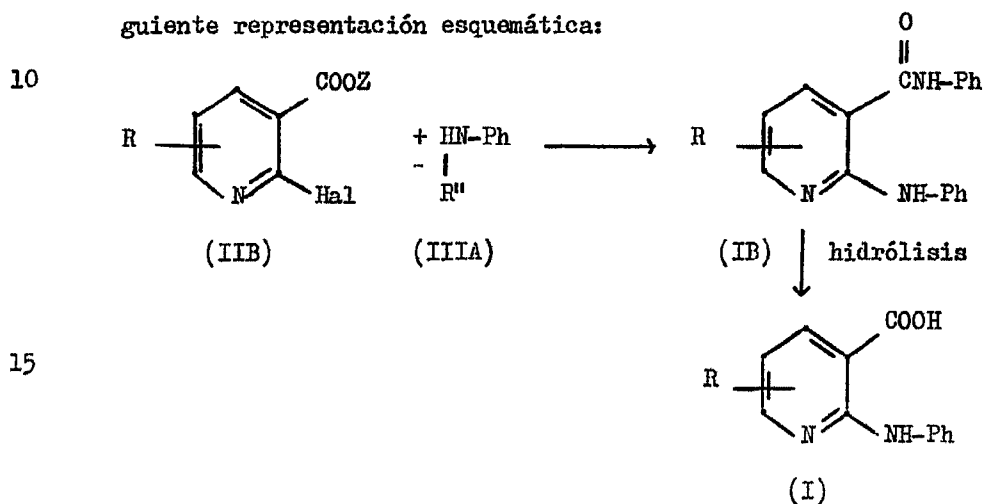


30 en que R, Z y Ph están de acuerdo con lo definido más arriba. En los casos en que el reactivo (IIIB) contiene un grupo nitro que está en la posición orto con respecto al átomo de halógeno, se requiere condiciones



menos vigorosas y no es necesario llevar a cabo la reacción en un tubo herméticamente cerrado.

En otra variante, se puede preparar el compuesto de la presente invención haciendo reaccionar conjuntamente un ácido 2-halo-nicotínico con un compuesto anilino apropiadamente sustituido para formar, mediante condensación y amidación simultáneas, un compuesto de 2-anilino-nicotinamida que, por hidrólisis proporciona un compuesto de la presente invención. Se ilustra el precedente método de preparación mediante la siguiente representación esquemática:



en que R, Z, R'' y Ph están de acuerdo con lo definido más arriba.

Se provee otra variante mediante la condensación de una 2-cloronicotinamida con la anilina apropiadamente sustituida para producir una 2-anilino-nicotinamida, que por hidrólisis, proporciona el ácido deseado.

Convenientemente, los reactivos ácido nicotínico utilizados en las precedentes reacciones son ácido 2-cloro ó 2-bromo-nicotínicos y sus productos de sustitución alquilo tales como ácido 2-cloro-6-metil-nicotínico y otros ácidos 2-halo-alquilo inferior-nicotínicos fácilmente obtenibles o preparables.

El reactivo anilino particular utilizado en las precedentes reacciones dependerá del compuesto que se desea obtener a partir del procedimiento de condensación, y contendrá los mismos sustituyentes A,



B, C, D y E que se desea en el producto.

Por ejemplo, el reactivo anilino elegido puede ser un compuesto 2A, 6E-anilino, tal como 2-metil-6-cloroanilino, 2,6-dicloroanilino y 2,6-dibromoanilino, un compuesto 2A, 3B-anilino, tal como 2-nitro-3-metil-anilino, 2-nitro-3-cloroanilino y 2-nitro-3-bromoanilino, o un compuesto nitroanilino tal como 2-nitroanilino, 3-nitroanilino, 5-nitroanilino y 6-nitroanilino y similares.

Los compuestos derivados del procedimiento de condensación son, en general, sólidos cristalinos que pueden ser purificados mediante recristalización en un solvente orgánico, tal como por ejemplo alcohol acuoso, benceno, acetato de etilo e isopropanol.

Los siguientes ejemplos 1 a 10 describen mejor algunos de los procedimientos para la preparación de derivados de ácido 2-anilino-nicotínico provistos por la presente invención. Se da estos ejemplos a título solamente ilustrativo, y no se los debe considerar como limitando el alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

De la siguiente manera se puede preparar ácido 2-(2-metil-cloro-anilino)-nicotínico. Se mezcla 15,7 g (0,1 mol) de ácido 2-cloronicotínico con 28,2 g (0,2 mol) de 2-metil-6-cloroanilina. A la mezcla, mientras se la agita constantemente, se la calienta hasta una temperatura de 120-130°C. La mezcla se funde, y a medida que avanza la reacción la temperatura aumenta hasta aproximadamente 175-200°C. Después que se completa la reacción, lo cual queda indicado por una pronunciada caída en la temperatura, se deja enfriar la masa fundida. Se la tritura entonces en ácido clorhídrico diluido y se la filtra. Al filtrado se le lava entonces con agua, y se recristaliza el residuo en acetonitrilo. Tiene un punto de fusión de 211-213°C.

EJEMPLO 2

Mediante el siguiente procedimiento se puede preparar también



ácido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico.

A) Se mezcla 30 g de 2-cloronicotinato de etilo con 43,6 g de 2-metil-6-cloroanilina y se calienta la mezcla hasta una temperatura de 200°C. Después de 10 min a esta temperatura, se deja enfriar la masa fundida. Se la disuelve entonces en 100 ml de etanol caliente y, después de enfriar, se filtra la solución para obtener, bajo la forma del filtrado, el éster etílico de ácido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico.

B) Se disuelve 30,8 g del éster etílico preparado mediante el procedimiento de la Parte A de este ejemplo, en una solución de hidróxido de potasio que se obtiene disolviendo 13,25 g de hidróxido de potasio en 1 lt de metanol. Se calienta la solución sobre un baño de vapor durante la noche. Durante este calentamiento el metanol se evapora quedando un residuo. A este residuo se le disuelve entonces en agua, y se acidifica la solución resultante antes de filtrarla. El filtrado es el ácido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico deseado, (punto de fusión 211-213°C).

EJEMPLO 3

Otro procedimiento mediante el cual se puede preparar ácido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico es el siguiente:

A) Durante 10 min se calienta a 190-215°C una mezcla de 15 g de ácido 2-cloro-nicotínico, 28,6 g de 2-metil-6-cloro-anilina y 0,3 g de ioduro de potasio, como catalizador. Se enfría entonces la fusión y luego se la disuelve en 75 ml de 2-metoxietanol. A la solución resultante se la vierte sobre hielo, se la basifica y luego se la extrae en éter. Se seca los extractos etéreos y se los concentra, después de lo cual se tritura con hexano el aceite residual y se filtra el producto. Se recristaliza el filtrado en benceno-hexano para obtener 2-(2-cloro-6-metil-anilino)-N'-(2-cloro-6-metil-fenil)-nicotinamida, punto de fusión 200-202°C.

B) Se mezcla 5,5 g de la amida obtenida mediante el precedente procedimiento A, con 23 ml de glicol dietilénico y 5,5 g de una solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio. Se calienta la mezcla bajo condi-



5 ciones que permiten la destilación del vapor de la 2-cloro-6-metilanilina que se forma durante la hidrólisis. Durante el calentamiento, se controla la temperatura de la mezcla de reacción mediante la adición continua de agua a través de un período de aproximadamente 10 h. A la mezcla de reacción resultante se la vierte sobre hielo-agua, se la acidifica con ácido clorhídrico diluido, se la enfría y se aísla mediante filtración el producto deseado. Se recristaliza el filtrado en acetonitrilo para obtener ácido 2-(2-metil-6-cloroanilino)-nicotínico purificado, punto de fusión 211-213°C.

10 Se puede reemplazar el ácido 2-cloronicotínico utilizado en los procedimientos de los precedentes ejemplos 1 a 3, mediante una cantidad equivalente de algún otro derivado de ácido nicotínico apropiado, es decir, ácido 2-bromonicotínico, ácido 2-metoxinicotínico, ácido 2-metiltionicotínico o ácido 2-metoxisulfonilnicotínico, y siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descriptos en estos ejemplos se puede obtener el ácido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico deseado.

15 Además, siguiendo los mismos procedimientos que se ha descrito en estos ejemplos y eligiendo los compuestos de partida apropiados, se puede obtener otros compuestos de ácido 2-anilino-nicotínico comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Por ejemplo, se puede sustituir la 2-metil-3-cloroanilina con cantidades equivalentes por ejemplo de 2-metil-6-bromoanilina, 2-metil-6-trifluoroanilina, 2,6-dicloroanilina, 2,6-dibromoanilina, 2,6-ditri-fluorometilanilina, 2-cloro-6-trifluorometilanilina, y haciendo reaccionar estos reactivos anilina con ácido 2-cloronicotínico o un éster del mismo (o con algún ácido nicotínico que actúa de manera equivalente tal como ácido 2-bromonicotínico, ácido 2-metoxinicotínico, ácido 2-metiltionicotínico y ácido 2-metoxisulfonilnicotínico bajo la forma ya sea del ácido libre o un éster), sustancialmente de acuerdo con los procedimientos des-
25 critos en estos ejemplos, se produce ácido 2-(2-metil-6-bromoanilino)-
30



nicotínico, ácido 2-(2-metil-6-trifluorometilanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,6-dicloroanilino)-nicotínico, ácido 2-(2,6-ditri-fluorometilanilino)-nicotínico y ácido 2-(2-cloro-6-trifluorometilanilino)-nicotínico, respectivamente, ya sea bajo la forma del ácido libre o un éster según la naturaleza del compuesto de partida ácido nicotínico. En los casos en que un reactivo particular no está específicamente descrito en la literatura, se puede preparar reactivos de esta clase de acuerdo con los métodos que pueden ser utilizados para preparar los reactivos conocidos apropiados para las precedentes reacciones.

10

EJEMPLO 4

Mediante el siguiente procedimiento se puede preparar ácido 2-(2,6-dicloro-anilino)-nicotínico.

15

Se mezcla conjuntamente 19,5 g (0,1 mol) de 2-cloronicotinato de potasio, 32,4 g (0,2 mol) de 2,6-dicloroanilina, 1 g de polvo de cobre como catalizador, y 100 ml de alcohol n-amílico. Se somete a reflujo la mezcla, y se la agita constantemente durante 6 h. Se enfría la masa fundida y se la hace entonces alcalina con solución de bicarbonato de sodio. Se la destila entonces con vapor para separar 2,6-metil-cloroanilina no reaccionada y se filtra el residuo después de enfriar. Se extrae el filtrado en éter y se separa la fase acuosa, se la acidifica y se la filtra. Se cristaliza el filtrado en acetonitrilo para obtener ácido 2-(2,6-dicloroanilina)-nicotínico purificado.

20

EJEMPLO 5

Se prepara ácido 2-(2,6-dibromo-anilino)-nicotínico siguiendo el procedimiento del ejemplo 4 pero reemplazando 2,6-dicloroanilina con 2,6-dibromoanilina.

25

EJEMPLO 6

Mediante el siguiente procedimiento se prepara ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico.

30

Se mezcla 15,7 g (0,1 mol) de ácido 2-cloronicotínico con



30,4 g (0,2 mol) de 2-nitro-3-metilanilina. Se agita la mezcla y se la calienta a 220-230°C. Durante el curso de la reacción la temperatura aumenta aproximadamente hasta 275-300°C. Al término de la reacción, lo cual queda indicado por una disminución en la temperatura, se enfría la masa y luego se la tritura en ácido clorhídrico diluido. Luego se la filtra y al filtrado se le lava con agua y se le recrystaliza en acetato de isopropilo para obtener ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico purificado.

EJEMPLO 7

10 A) También se prepara ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico mediante el siguiente procedimiento. Se mezcla conjuntamente 6,2 g de 2-cloronicotinato de etilo, 10 g de 2-nitro-3-metilanilina y 10 ml de glicol dietilénico. Se calienta entonces la mezcla a 220-240°C durante 10 min. Luego se la enfría, se agrega 50 ml de agua y se agrega entonces 15 hidróxido de potasio antes de extraer en éter. Se evapora entonces el éter y se tritura el residuo con etanol. El filtrado que se obtiene al filtrar la solución es el éster etílico de ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico.

20 B) Se disuelve 30,8 g del éster etílico preparado mediante el procedimiento de la Parte A de este ejemplo, en una solución de hidróxido de potasio que se obtiene disolviendo 13,25 g de hidróxido de potasio en 1 lt de metanol. Se calienta la solución durante la noche sobre un baño de vapor. Durante este calentamiento el metanol se evapora quedando un residuo. A este residuo se le disuelve entonces en agua y se acidifica 25 la solución resultante antes de filtrarla. El filtrado es el ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico deseado.

30 El ácido 2-cloronicotínico utilizado en los procedimientos de los precedentes ejemplos 6 y 7 puede ser reemplazado, como en el caso de los ejemplos 1 a 3, por uno de una cantidad de derivados de ácido nicotínico que actúan de manera equivalente.



EJEMPLO 341735

Otro procedimiento que se utiliza en la preparación de ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico es el siguiente.

Se mezcla conjuntamente 19,5 g (0,1 mol) de 2-cloronicotinato de potasio, 30,4 g (0,2 mol) de 2-nitro-3-metil-anilina, 1 g de polvo de cobre y 100 ml de alcohol n-amílico. Se somete a reflujo la mezcla durante 6 h mientras se la agita constantemente. Al término de este período, se la enfría y se la hace alcalina con solución de bicarbonato de sodio. Se destila con vapor la solución para separar 2-metil-3-nitroanilina no reaccionada. Se filtra el residuo del recipiente, después de enfriar, y se extrae el filtrado en éter. Luego, se separa la fase acuosa y se la acidifica. Se la filtra entonces, y se recristaliza el filtrado en acetonitrilo para obtener el ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico deseado.

EJEMPLO 9

Otro procedimiento para preparar ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico es el siguiente. En un tubo herméticamente cerrado se mezcla conjuntamente 5 g de ácido 2-amino-nicotínico, 7 g de 2-nitro-3-metil-bromobenceno, 2 g de carbonato de potasio, 0,3 g de polvo de cobre y 20 ml de agua. Se calienta la mezcla a 160°C durante 8 h. Se abre entonces el tubo herméticamente cerrado y se enfría la masa. Se la hace entonces alcalina con bicarbonato de sodio y se destila con vapor la solución para separar 2-metil-3-nitrobromobenceno no reaccionado. Luego se enfría, se acidifica y se filtra. Se recristaliza entonces el residuo en acetato de isopropilo para obtener ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico purificado.

Aunque los precedentes ejemplos 6 a 9 se relacionan con la preparación de ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico, se puede obtener otros compuestos siguiendo los mismos procedimientos siempre que se elija el compuesto de partida anilino apropiado. Por ejemplo, se puede



sustituir la 2-nitro-3-metil-anilina con cantidades equivalentes por ejemplo de 2-nitro-3-cloro-anilina, 2-nitro-3-bromo-anilina, 2-nitro-3-trifluorometil-anilina, 2-nitro-5-metil-anilina, 2-nitro-5-cloro-anilina, 2-nitro-5-bromo-anilina, 2-nitro-5-trifluorometil-anilina, 2-trifluorometil-4-nitro-anilina, 3-metil-6-nitro-anilina, 3-cloro-6-nitro-anilina, 3-bromo-6-nitro-anilina, 3-trifluorometil-6-nitro-anilina, 5-metil-6-nitro-anilina, 5-cloro-6-nitro-anilina, 5-bromo-6-nitro-anilina, 5-trifluorometil-6-nitro-anilina y haciendo reaccionar estos reactivos anilina con ácido 2-cloronicotínico, o ácido 2-aminonicotínico o algún ácido nicotínico que actúa de manera equivalente, sustancialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en estos ejemplos, se produce ácido 2-(2-nitro-3-cloro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-3-bromo-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-3-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-metil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-cloro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-bromo-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-nitro-5-trifluorometil-anilino)-nicotínico, ácido 2-(2-trifluorometil-4-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-metil-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-cloro-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-bromo-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(3-trifluorometil-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(5-metil-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(5-cloro-6-nitro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(5-bromo-6-nitro-anilino)-nicotínico y ácido 2-(5-trifluorometil-6-nitro-anilino)-nicotínico, respectivamente.

EJEMPLO 10

Mediante el siguiente procedimiento se prepara ácido 2-(2-nitro-anilino)-nicotínico.

Se mezcla 15,7 g (0,1 mol) de ácido 2-cloronicotínico con 27,6 g (0,2 mol) de 2-nitroanilina. Se calienta la mezcla, mientras se la agita constantemente, hasta una temperatura de 120-130°C. La mezcla se funde y a medida que avanza la reacción la temperatura aumenta aproximadamente hasta 175-200°C. Después que queda completa la reacción, lo cual queda indi-



5 cado por una pronunciada disminución en la temperatura, se deja enfriar la masa fundida. Se la tritura entonces en ácido clorhídrico diluido y se la filtra. Al filtrado se le lava entonces con agua y se recristaliza el residuo, que es ácido 2-(2-nitro-anilino)-nicotínico, en acetoni-

10 Reemplazando la 2-nitroanilina con 3-, 4-, 5- y 6-nitroanilina en el procedimiento del precedente ejemplo, se obtiene ácido 2-(3-nitroanilina)-nicotínico, ácido 2-(4-nitroanilina)-nicotínico, ácido 2-(5-nitroanilina)-nicotínico y ácido 2-(6-nitroanilina)-nicotínico, respectivamente.

15 Los compuestos de la fórmula I, tales como los de los precedentes ejemplos, pueden ser fácilmente convertidos a un derivado funcional no tóxico. Por ejemplo, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales de metal alcalino, de estos compuestos pueden ser preparadas mediante métodos bien conocidos en la técnica para

20 la preparación de una sal de una base fuerte con un ácido débil. Por ejemplo, se puede obtener una sal de metal alcalino, de preferencia la sal de sodio o potasio, mediante evaporación de una solución del ácido 2-anilino-nicotínico en el álcali apropiado. También, se puede emplear medios no acuosos. Por ejemplo, mezclando conjuntamente una solución alcohólica del ácido 2-anilino-nicotínico con una solución alcohólica que contiene una cantidad estequiométrica de un alcóxido de metal alcalino, y luego evaporando el solvente, se obtiene la sal de metal alcalino que es soluble en

25 agua. En una manera similar, y mediante otras técnicas conocidas se puede preparar otras sales farmacéuticamente aceptables. Representativas de sales de esta clase son, además de las sales de metal alcalino tal como sodio, aquellas en que el catión es amonio, tales como dietanolamonio, calcio, aluminio y otros metales de esta clase, que permiten ventajosamente mayor solubilidad o mayor facilidad para su formulación. También incluidos dentro de esta clase de derivados se encuentran los derivados de ácido

30



hidroxámico a los cuales se obtiene mediante la condensación de un éster alquílico de los ácidos 2-anilino-nicotínicos con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de metóxido de sodio.

5 Otros derivados funcionales no tóxicos son compuestos N-sustituídos. Ejemplos de compuestos N-sustituídos comprendidos dentro del alcance de la presente invención incluyen ácido 2-(N-metil-2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(N-metil-2,6-dicloro-anilino)-nicotínico, ácido 2-(N-metil-2-nitro-anilino)-nicotínico y ácido 2-(N-propionil-2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico. Estos compuestos N-alquilados o N-acilados pueden ser preparados a partir de los procedimientos descritos más arriba, mediante el uso de los reactivos N-alquil o N-acil anilina apropiadamente sustituida o, de preferencia, mediante N-alquilación o N-acilación del ácido anilino-nicotínico.

10

El compuesto de ácido 2-anilino-nicotínico tiene efectos anti-inflamatorios según se determina mediante ensayos farmacológicos, y también ejerce una acción analgésica. Por lo tanto, se le puede utilizar para tratar inflamación, y, a dosis más elevadas, para tratar ciertos síntomas de dolor.

15

Hasta ahora, los agentes anti-inflamatorios comúnmente empleados con fines terapéuticos han sido hormonas adrenocorticales, tanto naturales como sintéticas, tales como cortisona, hidrocortisona, pregnisona, pregnisolona y dexametasona. Sin embargo, la terapia con estos esteroides anti-inflamatorios ha sido un poco no satisfactoria en los resultados logrados, siendo la principal desventaja del uso de estos agentes la producción concomitante de diversos grados de efectos colaterales normalmente asociados con hormonas adrenocorticales.

20

25

Puesto que son conocidas y aceptadas las deficiencias asociadas con la terapia con esteroides, se han llevado a cabo tentativas para proveer agentes anti-inflamatorios no esteroideos, y se han empleado en esta función ciertos compuestos no esteroideos. Sin embargo, se ha compro-

30



bado también que muchos de estos compuestos manifiestan efectos colaterales perjudiciales tales como por ejemplo ulceración del tracto gastrointestinal. Por consiguiente, el tratamiento de inflamación con ausencia concomitante de efectos colaterales inducidos por el agente anti-inflamatorio ha sido una finalidad largamente esperada.

Ahora, los compuestos de ácido 2-(2-anilino)-nicotínico de la presente invención son de carácter no esterooidal de manera que se eliminan los efectos colaterales debidos a la terapia con esteroides. Además, los ensayos comunes de laboratorio indican que hay una notable disminución del efecto ulcerativo que se asocia con otros agentes anti-inflamatorios no esteroidales. Por consiguiente, aunque los compuestos anti-inflamatorios de la presente invención pueden demostrar menos potencia que otros compuestos hasta ahora utilizados, la carencia de los efectos colaterales mencionados más arriba aumenta su utilidad.

Se determina las propiedades terapéuticas de los nuevos compuestos mediante ensayos farmacológicos comunes, especialmente en el ensayo de eritema U.V. y el ensayo de garra con caragenina. El primero se basa en la estrecha correlación conocida entre la potencia de las drogas para retardar la aparición de eritema sobre la piel de cobayos albinos si se someten a irradiación con ultravioletas y su potencia como agentes anti-inflamatorios. El ensayo mencionado en último término se basa en la estrecha correlación conocida entre la potencia de las drogas para retardar la aparición de edema en las patas de las ratas y su potencia como agentes anti-inflamatorios.

La actividad anti-inflamatoria de los compuestos de ácido 2-anilino-nicotínico de la presente invención resulta depender críticamente de la estructura. Un desplazamiento en el grupo carboxilo por ejemplo hacia la posición que ocuparía en una fracción molecular ácido picolínico o isonicotínico, da por resultado una obliteración o disminución extrema de la actividad anti-inflamatoria. La naturaleza de los sustituyentes, y su po-



sición en la fracción molecular anilino resulta también más importante para mantener un grado apropiado de utilidad. Además, parecería que existen entre estos compuestos ciertas relaciones entre estructura y actividad que influyen el nivel de actividad, y en consecuencia la potencia y utilidad, de los compuestos individuales comprendidos dentro de la amplia definición de la fórmula I.

Los compuestos de ácido 2-anilino-nicotínico de la presente invención pueden ser utilizados como medicamentos bajo la forma de composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la fórmula I, o un derivado funcional no tóxico de los mismos, en asociación con un portador compatible con los mismos, y las composiciones están incluidas dentro del alcance de la presente invención. El portador puede ser cualquier material orgánico o inorgánico, sólido o líquido, que es apropiado para administración enteral, parenteral o como tópico. Estas composiciones pueden contener también otros compuestos activos que incluyen por ejemplo otros agentes anti-inflamatorios tales como esteroides (por ejemplo cortisona, prednisona o β -metasona), o fenilbutasona, analgésicos tales como ácido acetil salicílico, o antibióticos y estos otros compuestos pueden producir efectos complementarios deseables cuando se los emplea en el tratamiento de condiciones inflamatorias, y en el tratamiento de dolor.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse por ejemplo bajo la forma de tabletas, cápsulas, elixires, soluciones, suspensiones o cremas. Se las produce utilizando procedimientos en general conocidos para la preparación de composiciones farmacéuticas, todas las cuales involucran la asociación deliberada de los compuestos de ácido 2-anilino-nicotínico con un portador apropiado y, opcionalmente, otro compuesto activo que posee efectos complementarios deseables.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas típicas de acuerdo con la presente invención, y los procedimientos mediante los cuales se las puede obtener.



EJEMPLO 11

341735

La composición de este ejemplo afecta la forma de tabletas entéricas recubiertas.

	<u>Componentes</u>	<u>Contenido</u> <u>(mg/núcleo)</u>
5	Acido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico	100,0
	Acido cítrico	1,0
	Lactosa USP	33,5
	Fosfato dicálcico	70,0
10	Pluronic F-68 (un surfactante no iónico)	30,0
	Lauril sulfato de sodio	15,0
	Polivinilpirrolidona	15,0
	Carbowax 1500	4,5
	Carbowax 6000	45,0
15	Alcohol 3A - 50 ml/1000 núcleos	
	Almidón de maiz	30,0
	<u>Secos</u>	
	Lauril sulfato de sodio	3,0
	Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
20	Peso por tableta	350,0

Se prepara las tabletas mezclando el ácido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico con el ácido cítrico, lactosa, fosfato dicálcico, pluronic y lauril sulfato de sodio. Se tamiza entonces la mezcla a través de un tamiz N° 60 y se la granula en húmedo con una solución alcohólica que consiste en polivinilpirrolidona, vinilpirrolidona, carbowax 1500 y 6000. Si así fuera conveniente, se agrega alcohol adicional para llevar el polvo hasta la consistencia de una masa pastosa. Se agrega entonces almidón de maíz y se continua mezclando hasta que se forman gránulos uniformes. Se hace pasar los gránulos a través de un tamiz N° 10, se los coloca en bandejas y luego se los seca en un horno a 100°C durante 12-14 hr. Se



reduces los gránulos secados a través de un tamiz N° 16, se agrega lauril sulfato de sodio y sulfato de magnesio y se los mezcla. Se comprime entonces la mezcla dándole forma en una máquina para tabletas. Se recubre los núcleos así obtenidos utilizando el siguiente procedimiento.

5 Se trata los núcleos con una laca y se los espolvorea con talco para impedir absorción de humedad. Se agrega capas de subrecubrimiento para redondear el núcleo. Se aplica una cantidad suficiente de recubrimientos de laca para hacer al núcleo entérico. Se aplica subrecubrimientos y recubrimientos para redondear por completo y alisar la tableta. 10 Se aplica recubrimientos de color hasta que se obtiene el tono deseado. Después de secar, se pule las tabletas así recubiertas para dar a las mismas un lustre parejo.

EJEMPLO 12

La composición de este ejemplo afecta la forma de tabletas que 15 contienen, además del compuesto de ácido 2-anilino-nicotínico, otro compuesto activo bajo la forma de β -metasona.

<u>Componente</u>	<u>Contenido mg/núcleo</u>
Acido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico	100,00
20 β -metasona	0,645 (1)
Acido cítrico	1,000
Lactosa	32,855
Fosfato dicálcico	70,000
Pluronic, F-68	30,000
Lauril sulfato de sodio	15,000
25 Polivinilpirrolidona	15,000
Carbowax 1500	4,500
Carbowax 6000	45,000
Alcohol 3A, 50 ml/1000 tabletas	
Almidón de maiz	30,000



Seco

Lauril sulfato de sodio	3,00
Estearato de magnesio	<u>3,00</u>
Peso por tableta	350,00

5 (1) incluye un exceso de 7,5 %

Se prepara las tabletas mezclando conjuntamente ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico, ácido cítrico, pluronic, lauril sulfato de sodio, lactosa y fosfato dicálcico. Se tamiza entonces la mezcla a través de un tamiz de malla N° 60. Se granula el polvo con una solución alcohólica que contiene β-metasona, polivinilpirrolidona, carbowax 1500 y 6000. La mezcla de polvo deberá encontrarse entonces bajo la forma de una masa pastosa; si así fuera conveniente se agrega alcohcl adicional para llevarla a esta consistencia. Se agrega almidón de maíz y se continúa mezclando hasta que se forman gránulos húmedos uniformes. Se hace pasar entonces la granulación húmeda a través de un tamiz N° 10, se la coloca en bandejas y se la seca en un horno a 100°C durante 12-14 hr. Se reduce entonces la granulación así secada a través de un tamiz N° 16, se agrega lauril sulfato de sodio y sulfato de magnesio y se mezcla, y se comprime la mezcla en una máquina para tabletas hasta la especificación apropiada.

EJEMPLO 13

La composición de este ejemplo afecta la forma de tabletas que contienen, además del compuesto de ácido 2-anilino-nicotínico, otro compuesto activo bajo la forma de ácido acetilsalicílico.

25	<u>Componente</u>	<u>Contenido</u>
		<u>(mg/ tableta)</u>
	<u>Granulación I</u>	
	Acido acetilsalicílico, crist.	300,00
	<u>Granulación II</u>	
	Acido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico	100,00
30	Acido cítrico	1,00

341735



	Lactosa	30,50
	Fosfato dicálcico	70,00
	Pluronic, F-68	30,00
	Lauril sulfato de sodio	15,00
5	Polivinilpirrolidona	15,00
	Carbowax 1500	4,50
	Carbowax 6000	45,00
	Alcohol 3A, 50 ml/1000 tab.	
	Almidón de maiz	30,00
10	<u>Seco</u>	
	Lauril sulfato de sodio	3,00
	Sterotex	<u>6,00</u>
	Peso por tableta	650,00

15 Se mezcla conjuntamente ácido 2-(2-nitro-3-metil-anilino)-nicotínico, ácido cítrico, pluronic, lauril sulfato de sodio, lactosa y fosfato dicálcico. Se tamiza entonces la mezcla a través de un tamiz de malla N° 60 y a los polvos mezclados resultantes se los granula con una solución alcohólica que contiene polivinilpirrolidona, carbowax 1500 y 6000. Se agrega alcohol adicional, si así fuera conveniente, para llevar la mezcla de polvo hasta una masa pastosa. Luego, se agrega almidón de maíz y se continua el mezclado hasta que se forman gránulos húmedos uniformes. Se hace pasar la granulación húmeda a través de un tamiz N° 10, se la coloca en bandejas y luego se las seca en un horno a 100°C durante 12-14 hr. Se reduce entonces la granulación secada a través de un tamiz N° 16. Al

20 material tamizado y secado de la Granulación II se agrega ácido acetilsalicílico cristalino (20 mallas), y se mezcla conjuntamente durante 30 min. Luego se agrega lauril sulfato de sodio y sterotex y se mezcla. A la mezcla resultante se la comprime entonces en tabletas en una máquina para tabletas hasta la especificación apropiada.

341735



EJEMPLO 14

La composición de este ejemplo afecta la forma de cápsulas.

<u>Componentes</u>	<u>Contenido</u> <u>(mg/ cápsula)</u>
5 Acido 2-(2-nitro-anilino)-nicotínico	100,00
Acido cítrico	1,00
Pluronic, F-68	40,00
Lauril sulfato de sodio	20,00
Lactosa	238,00
10 Estearato de magnesio	<u>101,00</u>
	400,00

Se prepara las cápsulas mezclando el ácido 2-(2-nitro-anilino)-
 -nicotínico con el ácido cítrico, pluronic, lauril sulfato de sodio y lac-
 tosa. Se hace pasar entonces la mezcla a través de un tamiz N° 80. Se
 15 agrega estearato de magnesio y se mezcla, y luego se encapsula la mezcla
 en cápsulas de gelatina de a dos piezas de las dimensiones deseadas.

EJEMPLO 15

La composición de este ejemplo afecta la forma de una suspensión oral.

<u>Componente</u>	<u>Contenido</u> <u>(mg/ 5ml)</u>
20 Acido 2-(2-metil-6-nitro-anilino)-nicotíni- co micronizado	100,00
Veegum Vanderbilt	50,00
Azúcar granulada común, USP	2500,00
25 Solución de sorbitol, USP	1250,00
Sacarina sódica, NF	50,00
Benzato de sodio, USP	5,00
Etanol, USP	0,025 ml
Mentol, USP	1,000
30 Aromatizante, c.s.	



Agua purificada, USP, c.s.p.

5 ml

Se prepara la suspensión mediante el siguiente procedimiento. Se disuelve la sacarina sódica, benzoato de sodio, azúcar granulada común y solución de sorbitol en aproximadamente 80% de la cantidad requerida de agua. Se dispersa la Veegum en aproximadamente 5% de la cantidad requerida de agua, y se agrega esta dispersión al jarabe preparado anteriormente. Con el ácido 2-(2-metil-6-nitroanilino)-nicotínico se forma una lechada con aproximadamente 10% de la cantidad requerida de agua y se hace pasar la solución a través de un molino coloidal hasta que queda libre de textura arenosa. Se agrega a la tanda la lechada activa así molida. Se disuelve el mentol y aromatizante en el alcohol y a la tanda se agrega también la solución resultante, a la cual se agrega suficiente agua purificada para llevarla hasta volumen total. Luego se la agita hasta uniformidad.

15

EJEMPLO 16

La composición de este ejemplo afecta la forma de un ungüento para tópico.

<u>Componente</u>	<u>Contenido (mg/g)</u>
Acido 2-(2-metil-6-bromo-anilino)-nicotínico micronizado	20,0
Metilparabeno, USP	0,5
Propilparabeno, USP	0,1
Petrolato, USP, s.c.p.	1 gm

Se prepara el ungüento mediante el siguiente procedimiento. Se disuelve los parabenos en el petrolato fundido. Se prepara una lechada del ácido 2-(2-metil-3-nitro-anilino)-nicotínico utilizando una porción de la solución de parabeno. Se hace pasar esta lechada a través de un molino coloidal hasta que queda libre de textura arenosa, y luego se la agrega al resto de la solución de parabeno. Se la mezcla entonces mientras se enfría a la temperatura ambiente.

30

341735



EJEMPLO 17

La composición de este ejemplo afecta la forma de una suspensión parenteral.

	<u>Componente</u>	<u>Contenido</u>
5	Acido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico microppt.	50,0 mg
	Citrato de sodio	10,0
	Tween-80	1,0 mg
	CMC 7 LP	5,0
	Metilparabeno, USP	1,8
10	Propilparabeno, USP	0,2
	Alcohol bencílico	9,0
	Agua purificada, c.s.p.	1 ml

Se prepara la suspensión mediante el siguiente procedimiento.

15 Se dispersa ácido 2-(2-metil-6-cloro-anilino)-nicotínico microppt. estéril (como alternativas, esterilizado con vapor y micronizado, o esterilizado con óxido de etileno y micronizado) en un concentrado filtrado estéril 10x de Tween 80 y citrato de sodio. A la dispersión se agrega un vehículo filtrado estéril 1,33x de los componentes restantes. Una vez uniformemente dispersados, se agrega agua para inyección en cantidad suficiente hasta el volúmen final. Se almacena entonces el producto bajo condiciones asépticas hasta el momento de envasarlo en frascos para dosis múltiples.

25 En vez de los compuestos de ácido 2-anilino-nicotínico específicos, incluidos en las composiciones de los ejemplos 11 a 17, puede estar presente como ingrediente activo cualquier otro ácido 2-anilino-nicotínico de la fórmula I, o un derivado funcional no tóxico del mismo.

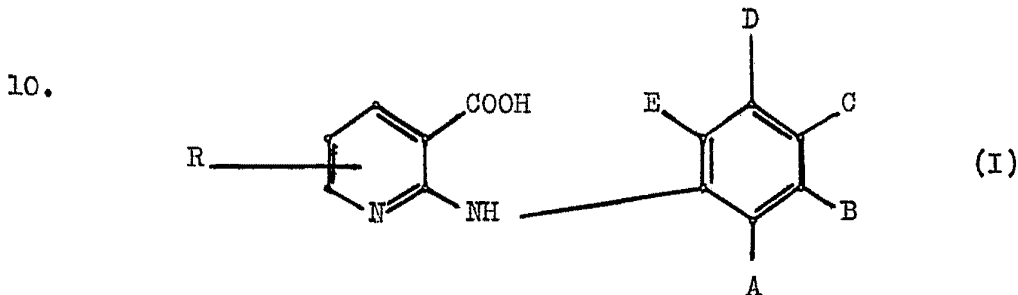
En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:



N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 557.389 y 557.390 del 14 de Junio de 1966:

5. 1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 324.591, por un procedimiento para preparar ácidos 2-anilino-nicotínico de la fórmula general I:

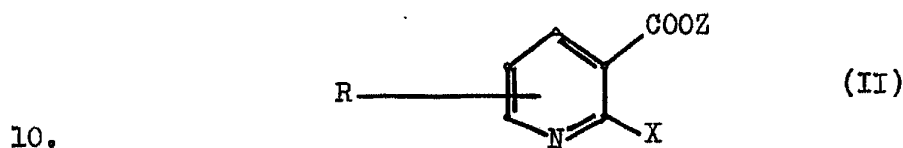


15. y sus derivados funcionales no tóxicos, en que R representa hidrógeno o alquilo inferior, A representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, B representa hidrógeno o, en el caso en que una u otra o ambas de
20. A y E representa nitro o ambas A y D representan hidrógeno, B representa entonces hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, C representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, D representa hidrógeno, o, en el caso en que una u otra o ambas de
25. A y E representan nitro, D representa entonces hidrógeno, cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, E

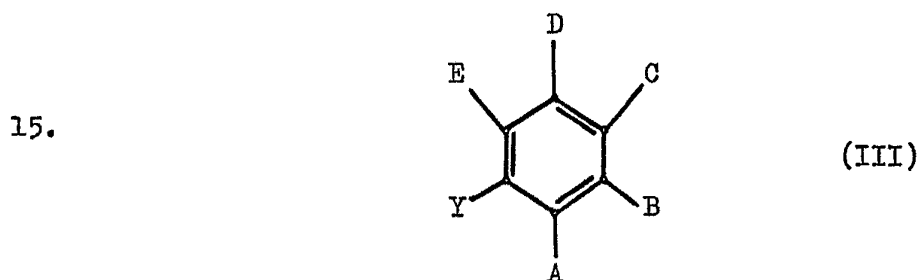


341735

5. representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro o trifluorometilo, excepto que cuando una u otra o ambas de A y E es hidrógeno por lo menos uno de los sustituyentes en la fracción molecular anilina debe ser nitro, caracterizadas por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de ácido nicotínico de la fórmula:



con un compuesto de la fórmula general:



20. en que R, A, B, C, D y E tienen el mismo significado y las mismas limitaciones como en la precedente fórmula I, Z representa hidrógeno o un grupo funcional que no interfiere con la reacción deseada, y X e Y son grupos reactivos diferentes a los cuales se elige de manera que, en la reacción, interaccionen con la formación de un puente de nitrógeno entre
25. la fracción molecular fenilo y la fracción molecular ácido nicotínico, y se somete el compuesto así obtenido, si así fuera conveniente, a una o más de las siguientes etapas finales: (i) transformación a un derivado funcional no tóxico



341735

- que involucra, por ejemplo, N-alquilación ó N-acilación con la fijación de un grupo alquilo o acilo al átomo de nitrógeno del puente o formación de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable o un derivado reactivo del mismo;
5. (ii) separación, por ejemplo mediante procedimientos catalíticos, de cualquier sustituyente alquilo, bencilo, o acilo fijado al átomo de nitrógeno del puente; (iii) hidrólisis de cualquier agrupación éster; y (iv) hidrólisis de un compuesto de nicotinamida con la eliminación de un compuesto anilina.
- 10.

- 2.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que el grupo reactivo X en el compuesto de ácido nicotínico de la fórmula general II es
15. un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltío, alcoxi-sulfonilo o nitro, y el grupo reactivo Y en el compuesto de la fórmula general III es un grupo amino no sustituido o mono-sustituido.

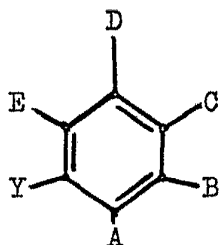
- 3.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que el grupo reactivo X en el compuesto de ácido nicotínico de la fórmula general II es un
20. grupo amino no sustituido o monosustituido y el grupo reactivo Y en el compuesto de la fórmula general III es un átomo de halógeno.
- 25.

- 4.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de ácido nicotínico de la fórmula general II, en que R es un átomo de hidrógeno, Z es un



átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y el grupo reactivo X es un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltío, alcoxisulfonilo, nitro o amino no sustituido o mono-sustituido, con un compuesto de la siguiente fórmula general:

5.



(IIIIB)

10.

en que A representa cloro, bromo, nitro, alquilo inferior o trifluorometilo, B, C y D representan cada una hidrógeno, E representa cloro, bromo, nitro o trifluorometilo, e Y representa un átomo de halógeno, o un grupo amino no sustituido o mono-sustituido.

15.

5.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizadas por el hecho de que A en el compuesto de la fórmula IIIIB representa cloro, bromo, metilo o trifluorometilo y E representa cloro, bromo, nitro o trifluorometilo.

20.

6.- Mejoras de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizadas por el hecho de que el compuesto de la fórmula general IIIIB es una 2-metil-6-cloroanilina, 2-metil-6-bromoanilina, 2-metil-6-nitroanilina, 2,6-dicloroanilina ó 2,6-dibromoanilina.

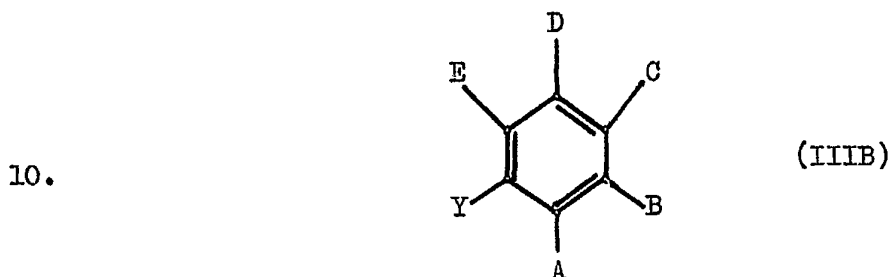
25.

7.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de ácido nicotínico de la



341735

5. fórmula general II, en que R es un átomo de hidrógeno, Z es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y el grupo reactivo X es un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltío, alcoxisulfonilo, nitro o amino no sustituido ó mono-sustituido, con un compuesto de la siguiente fórmula general:



15. en que de A, C y E una representa nitro y las otras dos representan hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo o, en el caso de A y C, alquilo inferior, de B y D una o ambas representan cloro, bromo, alquilo inferior o trifluorometilo, e Y representa un átomo de halógeno o un grupo amino no sustituido o mono-sustituido.

20. 8.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizadas por el hecho de que una de A, C y E en el compuesto de la fórmula general IIIB representa nitro y las otras dos representan hidrógeno, y una de B y D representa cloro, bromo, metilo o trifluorometilo y la otra representa hidrógeno.

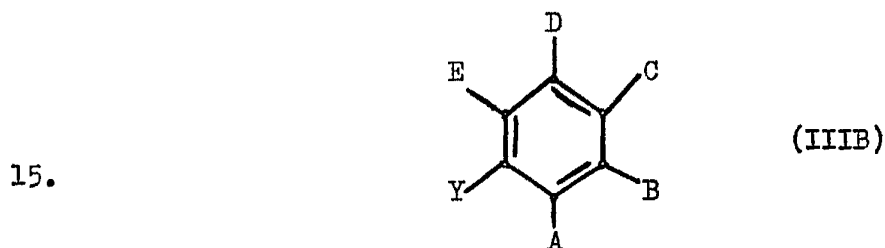
25. 9.- Mejoras de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, caracterizadas por el hecho de que el compuesto de la fórmula general IIIB es 2-nitro-3-cloroanilina, 2-nitro-



341735

-3-metilanilina, 2-nitro-5-cloroanilina, 2-nitro-5-metilanilina, 3-cloro-6-metilanilina, o 3-cloro-6-nitroanilina.

- 10.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas por el hecho de que
5. se hace reaccionar un compuesto de ácido nicotínico de la fórmula general II, en que R es un átomo de hidrógeno, Z es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y el grupo reactivo X es un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo, alquiltio, alcoxisulfonilo, nitro o amino no sustituido o
10. mono-sustituido, con un compuesto de la siguiente fórmula general:



20. en que de A, B, C, D y E una representa nitro y todas las otras representan hidrógeno, e Y representa un átomo de halógeno o un grupo amino no sustituido o mono-sustituido.

- 11.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizadas por el hecho de que el compuesto de la fórmula general IIIB es 2-nitroanilina, 3-nitroanilina, 4-nitroanilina, 5-nitroanilina ó 6-nitroanilina.

25. 12.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizadas por el hecho de que el compuesto de ácido nicotínico de la fórmula general II



341735

es un ácido 2-cloro- ó 2-bromo nicotínico o un éster del mismo.

5. 13.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas por el hecho de que se lleva a cabo la reacción calentando los reactivos en un solvente inerte de alto punto de ebullición.

10. 14.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas por el hecho de que se lleva a cabo la reacción fundiendo conjuntamente los reactivos.

15. 15.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas por el hecho de que se lleva a cabo la reacción en presencia de polvo de cobre y/o un carbonato alcalino.

16.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 324.591 por un procedimiento para preparar acidos 2-anilino-nicotínico.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p. a.

173 JUN 1967

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES
MADRID

Firmado: JOSE RODRIGUEZ