

359

S/Ref: MDH/BG-H. 9112 - Cas 18-0. 8257

N/Ref: OG. 17.104.-MI



PATENTE DE INVENCIÓN

M E M O R I A    D E S C R I P T I V A

S o b r e :

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES AMINOALCOHILADOS DE ACIDOS ANILINO-2 NICOTINICOS "

-----

Solicitante: La Sociedad Anónima francesa: HEXACHIMIE S.A.,  
domiciliada en 2, rue Rossignol Dubost, GENNE-  
VILLIERS (Hauts-de-Seine) Francia.

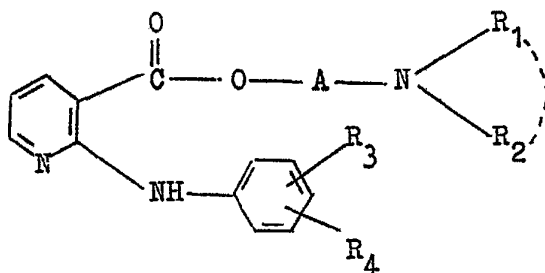
-----

Inventor: Don Charles HOFEMANN.

-----



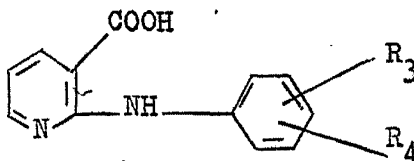
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de los ésteres aminoalcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos de fórmula general:



- 5. en la que A representa un radical alcoholeno inferior de cadena lineal o ramificada; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados por separado pueden representar cada uno un radical alcoholo inferior, o bien R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden representar un heterociclo nitrogenado penta-  
10. o hexacíclico pudiendo contener otro heteroátomo, principalmente pirrolidino, piperacino, piperidino o morfolino; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> pueden ser idénticos o diferentes y representar cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, halogenoalcoholo inferior.
- 15. Preferentemente, el término "alcoholo inferior" o "alcoholeno inferior" designa un radical alcoholo o alcoholeno que tenga un máximo de 4 átomos de carbono.

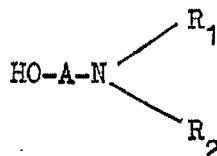
La invención se refiere también a la preparación de las sales de adición de estos ésteres con los ácidos fisiológicamente compatibles, y muy particularmente los clorhidratos.

Se puede preparar los ésteres según la invención por condensación de un ácido anilino-2 nicotínico de fórmula:

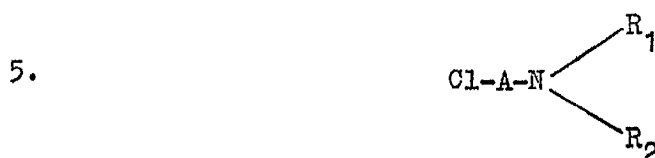




o de un cloruro de este ácido, respectivamente con un aminoalcohol de fórmula:

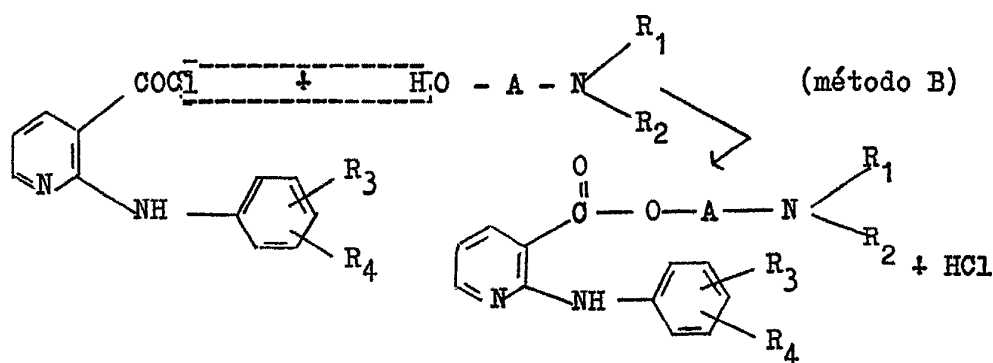


o con un cloruro de alcohol-amino-alcoholo de fórmula:



seguida de la separación del producto obtenido y, llegado el caso, de la transformación de este último en una sal de adición de ácido o en base libre.

10. Según un primer modo de puesta en práctica, (método B), se pueden preparar por condensación de los cloruros de ácidos anilino-2 nicotínicos con los correspondientes aminoalcoholes:

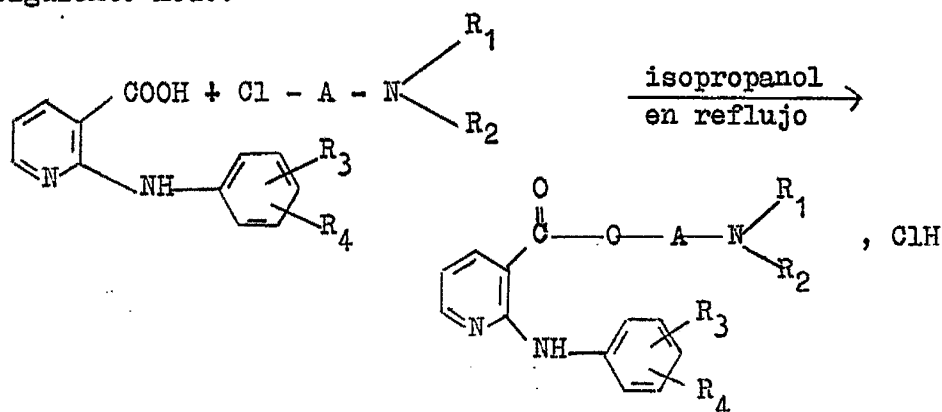


15. Según un segundo modo de puesta en práctica (método A), preferido por su sencillez y que permite la obtención inmediata de los clorhidratos de los ésteres deseados, se calienta en reflujo, durante un período de tiempo de 3 a 8 horas, en un disolvente apropiado -preferentemente el isopropanol anhidro- una mezcla sensiblemente equimolecular del



ácido anilino-2 nicotínico considerado y del cloruro de alcohol- aminoalcohilo deseado. El clorhidrato del éster amino-alcohila- do de este ácido anilino-2 nicotínico se cristaliza por enfria- miento o después de una concentración parcial.

5. La reacción de esterificación puede representarse del siguiente modo:

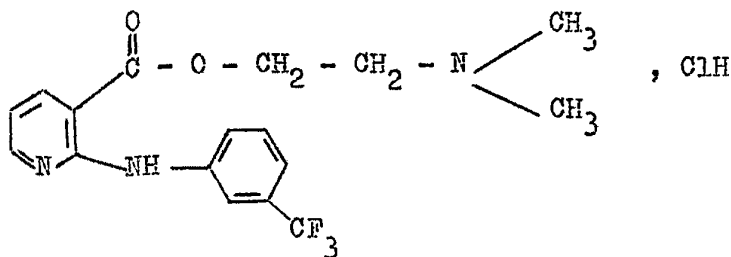


10. A partir de este clorhidrato, se puede preparar, lle- gado el caso, de una manera conocida, la base libre u otra sal de adición de ácido.

Los ejemplos que siguen se facilitan para ilustrar la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 1

15. Ester  $\beta$ -dimetilamino-etílico del ácido (m-trifluorometilani- lino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



Se calienta en reflujo durante ocho horas 28,2 gr. de ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, 11,5 gr. de



cloruro de  $\beta$ -dimetilaminoetilo y 200 ml. de isopropanol. En el curso del calentamiento se separa una pequeña cantidad de un producto blanco (procedente de la polimerización del cloruro de  $\beta$ -dimetilaminoetilo). Se filtra en caliente, se refrigera el filtrado en un congelador y se comienza la cristalización por rascado.

5. Se obtiene 16,6 gr. del producto deseado (es decir, un rendimiento de 42,6%);

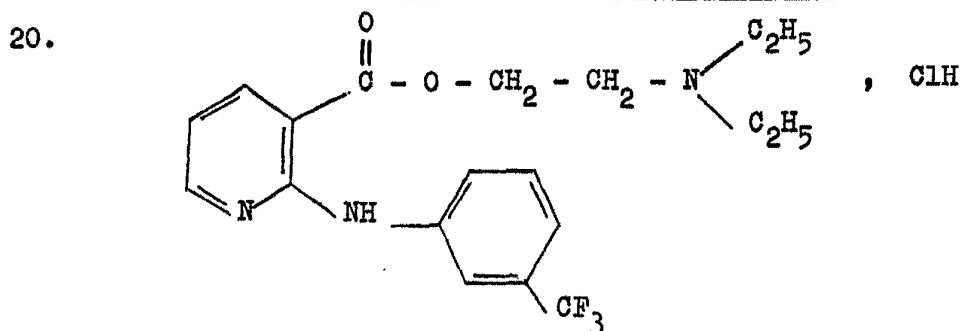
PF instantáneo : 190°C

10.	<u>Análisis</u>	Calculado para $C_{17}H_{18}F_3N_3O_2, ClH$
	% Cl	10,78
	% N	9,09
	Hallado :	
	% Cl	10,84
15.	% N	9,49

Este compuesto es fácilmente soluble en el agua.

EJEMPLO 2

Ester  $\beta$ -dietilamino-etílico del ácido (m-trifluorometilani-  
lino)-2 nicotínico bajo forma de clorhidrato.



Método A

Se añade 30 gr. de ácido (m-trifluorometilani-  
lino)-2 nicotínico en 150 ml de isopropanol anhidro a una solución de  
15 gr. de cloruro de  $\beta$ -dietilaminoetilo en 70 ml. de isopro-  
panol. La mezcla se calienta en reflujo durante 8 horas.

25.



Por enfriamiento y después del rascado, el producto de reacción se cristaliza. Se orea y lava con una mezcla de éter e isopropanol. El producto aislado se recrystaliza en 9 volúmenes de isopropanol. Se obtiene 33 gr. del producto deseado perfectamente blanco (es decir, un rendimiento de 74%); PF 170°C.

El clorhidrato es muy fácilmente soluble en el agua dando una solución con un pH aproximado de 6.

El amoníaco o el bicarbonato de sodio libera una base aceitosa que se cristaliza después del rascado.

PF 36 - 38°C aproximadamente.

Análisis

Calculado para  $C_{19}H_{22}F_3N_3O_2 \cdot ClH$

% Cl 8,49

15. % N 10,05

Hallado % Cl 8,85

% N 10,24

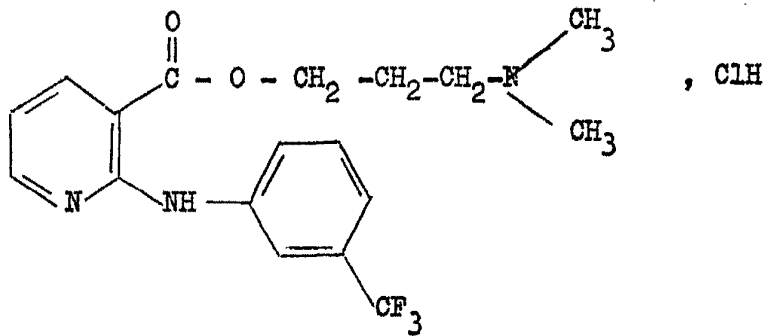
Método B :

Se trata 8 gr. de cloruro del ácido (m-trifluorometilnilino)-2 nicotínico (obtenido por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido) disueltos en 30 ml. de benceno anhidro por adición lenta de 3,5 ml. de  $\beta$ -dietilaminoetanol disueltos en 15 ml. de benceno anhidro, con agitación y refrigeración en un baño de hielo; se forma una escarcha. Se calienta 45 minutos en reflujo el benceno para obtener una solución de color amarillo ámbar que se cristaliza por enfriamiento. Se filtra para obtener 6 gr. de producto que se recrystaliza en 9 volúmenes de isopropanol para obtener el producto deseado que funde a 167°-168°C, idéntico al obtenido por el método A.



EJEMPLO 3

Ester  $\gamma$ -dimetilamino-propílico del ácido (m-trifluorometil-anilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



5. Se calienta en reflujo durante 8 horas 38 gr. de ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, 19 gr. de cloruro de  $\gamma$ -dimetilaminopropilo y 200 ml. de isopropanol anhidro.

10. Se filtra en caliente y se concentra el filtrado a la mitad de su volumen, en vacío. Se añade 200 ml. de éter anhidro, luego se refrigera y se deja cristalizar.

Se obtiene 35 gr. de cristales amarillentos del producto deseado que se recrystaliza en un mínimo de isopropanol (aproximadamente 2 volúmenes).

15. PF instantaneo : 167°C

Análisis

Calculado para  $C_{18}H_{20}F_3N_3O_2$ , ClH

% Cl 8,8

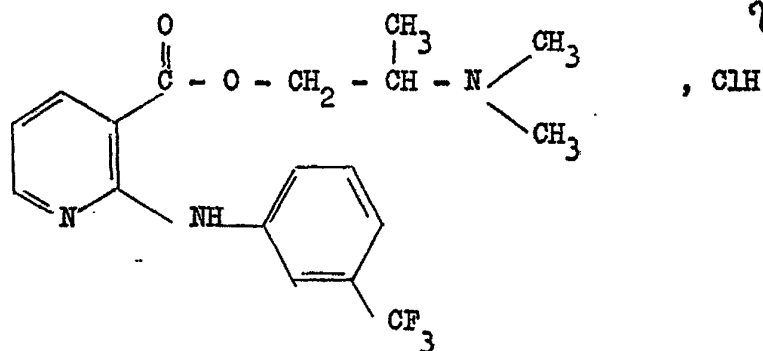
% N 10,4

20. Hallado % Cl 9,09

% N 10,28

EJEMPLO 4

Ester  $\beta$ -dimetilamino-isopropílico del ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



5. Se calienta en reflujo durante 8 horas 17,5 gr. de ácido (m-trifluorometilamino)-2 nicotínico, 7,5 gr. de cloruro de  $\beta$ -dimetilaminoisopropilo y 30 ml. de isopropanol. Se deja cristalizar en frío. Se obtiene 16 gr. del producto deseado que se recristaliza en una mezcla de ciclohexano - isopropanol.

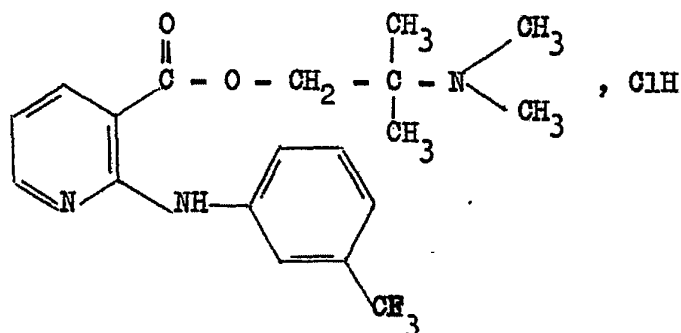
PF instantáneo 166°C

Análisis

10. Calculado para  $C_{18}H_{20}F_3N_3O_2$ , CLH  
 % Cl 8,8  
 % N 10,4  
 Hallado % Cl 9,01  
 % N 10,49

15. EJEMPLO 5

Ester  $\beta$ -dimetilamino  $\beta$ -metil-propílico del ácido (m-trifluorometilamino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.





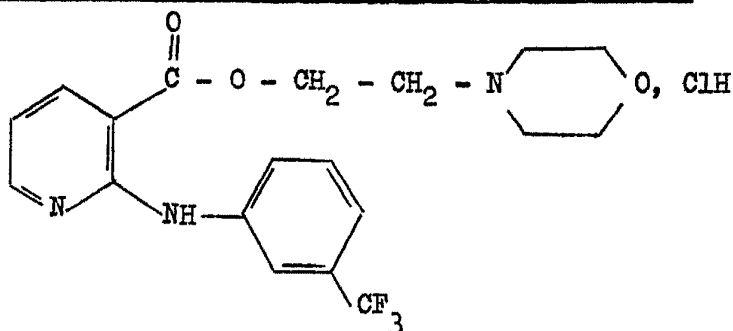
5. Se calienta en reflujo durante 8 horas 35 gr. de ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, 16 gr. de cloruro de  $\beta$ -dimetilamino  $\beta$ -metil-propilo y 160 ml. de isopropanol. Se filtra en caliente y se concentra el filtrado a la mitad en vacío. Se precipita por el éter anhidro y se deja cristalizar en el congelador. Se filtra y se recristaliza en el isopropanol. Se obtiene 24 gr. del producto deseado que funde a 183°C (en tubo capilar).

ANALISIS:

10. Calculado para  $C_{19}H_{22}F_3N_3O_2, ClH$   
% Cl 8,48  
% N 10,05  
Hallado % Cl 8,80  
% N 10,06

15. EJEMPLO 6

Ester beta-morfolino-etílico del ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



20. Se calienta en reflujo durante ocho horas 35 gr. de ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, 20 gr. de N- $\beta$ -cloro-etilmorfolina y 160 ml. de isopropanol. Se hierve y se filtra el producto deseado obtenido.

25. Se aísla 20 gr. del producto deseado que se recristaliza en 150 ml. de etanol absoluto, bajo forma de cristales amarillos.



PF instantáneo : 202°C.

Análisis

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, ClH

% Cl 8,21

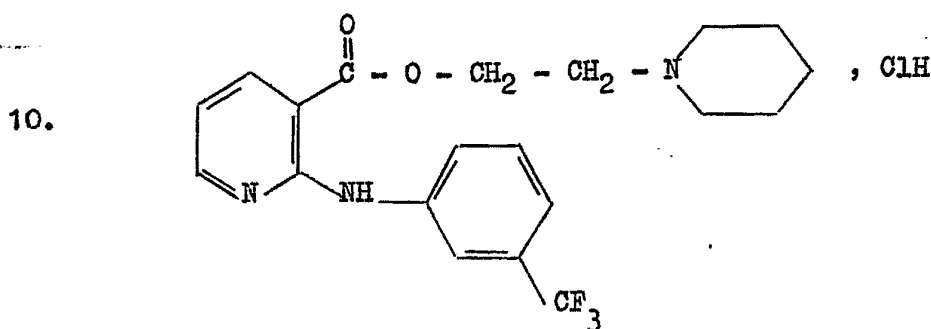
5. % N 9,70

Hallado % Cl 8,6

% N 9,72

EJEMPLO 7

Ester β-piperidinoetílico del ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



Método A

Se calienta en reflujo durante 8 horas 35 gr. de ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico, 17,5 gr. de cloruro de β-piperidinoetílo y 80 ml. de isopropanol anhidro.

15. Se filtra la mezcla hirviendo para eliminar la materia insoluble y se deja cristalizar una noche.

Se orea, se lava con muy poco isopropanol frio luego con éter anhidro y se seca a 95°C. Se obtiene 35 gr. del producto deseado bruto que se recristaliza en 6-7 volúmenes de isopropanol para obtener 28 gr. de producto puro, PF 189-191°C (en tubo capilar) y 196°C (punto de fusión instantáneo).



Análisis

Calculado para  $C_{20}H_{22}F_3N_3O_2$ , ClH

% Cl 8,24

% N 9,78

5. Hallado % Cl 8,22

% N 9,61

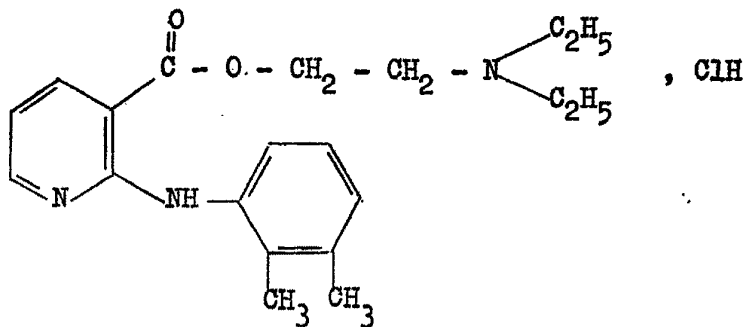
Método B

10. Se trata 15 gr. de cloruro del ácido (m-trifluorometil-anilino)-2 nicotínico (obtenido por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido), disueltos en 250 ml. de benceno anhidro, por adición lenta de una solución de 6,5 gr. de piperidinoetanol en 50 ml. de benceno anhidro. Se calienta seguidamente 2 horas en reflujo y se deja cristalizar una noche.

15. El producto creado, lavado con muy poco benceno, luego con éter y secado, pesa 11,5 gr. Recristalizado en 5 volúmenes de isopropanol, funde como el producto obtenido por el método A.

EJEMPLO 8

20. Ester  $\beta$ -dietilamino-etílico del ácido (dimetil-2', 3'-anilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



Se calienta en reflujo durante 3 a 4 horas 10,7 gr. de ácido (dimetil-2', 3'-anilino)-2 nicotínico, 6 gr. de Blo-



ruro de  $\beta$ -dietilaminoetilo y 40 ml. de isopropanol anhidro. Por refrigeración se cristaliza el producto deseado bajo forma de agujas amarillentas.

El rendimiento es cuantitativo. Llegado el caso, se puede recrystalizar el producto en el etanol o isopropanol anhidro.

PF instantáneo : 214°C (en el banco de Kofler). Este compuesto es soluble en el agua al 2% aproximadamente a temperatura ordinaria. El pH de las soluciones acuosas está próximo al 6.

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{27}N_3O_2, ClH$

% Cl 9,38

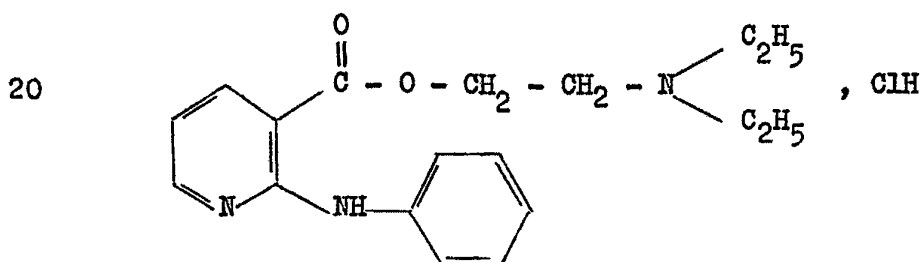
% N 11,12

15. Hallado % Cl 9,55

% N 11,40

EJEMPLO 9

Ester  $\beta$ -dietilaminoetílico del ácido anilino-2 nicotínico bajo forma de clorhidrato.



Se calienta en reflujo 12 gr. de ácido anilino-2 nicotínico en 25 ml de isopropanol anhidro con 7,6 gr. de cloruro de  $\beta$ -dietilaminoetilo durante ocho horas.

Después de una noche de reposo se filtra y recrystaliza el sólido en 150 ml. de isopropanol para obtener 12 gr.



del producto deseado; este compuesto es soluble en el agua dando una solución amarilla.

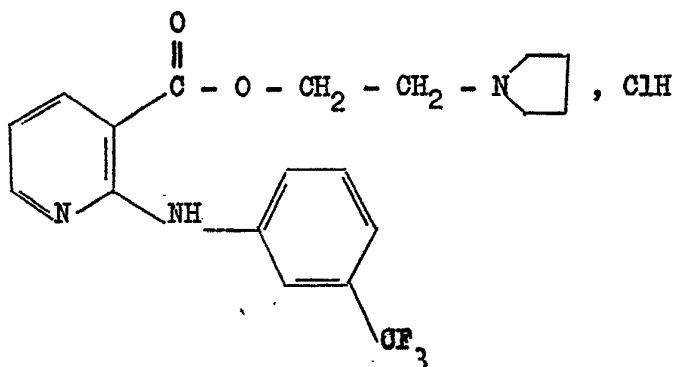
PF 175°C (banco de Kofler)

Análisis

5. Calculado para  $C_{18}H_{24}Cl N_3O_2$   
% Cl 10,13  
% N 12,01  
Hallado % Cl 10,27  
% N 11,95

10. EJEMPLO 10

Ester  $\beta$ -pirrolidino etílico del ácido (m-trifluorometilani-  
lino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



15. A 30 gr. de cloruro de ácido (m-trifluorometilani-  
lino)-2 nicotínico disueltos en 500 ml. de benceno anhidro se añade, gota a gota y con agitación, una solución de 12 gr. de  $\beta$ -pirrolidino-etanol en 150 ml. de benceno anhidro. Se calienta seguidamente 3 horas en reflujo y se deja cristalizar durante una noche a la temperatura ambiente.

20. Después de la filtración, se obtiene 38 gr. del producto deseado (91,3%) que funde a 178°C.

Por recristalización en el isopropanol, se obtiene 31,5 gr. de producto puro que funde a 180-181°C (banco de Kofler).



Este compuesto es muy soluble en el agua.

Análisis

Calculado para  $C_{19}H_{21}ClF_3N_3O_2$

% Cl 8,52

5. % N 10,10

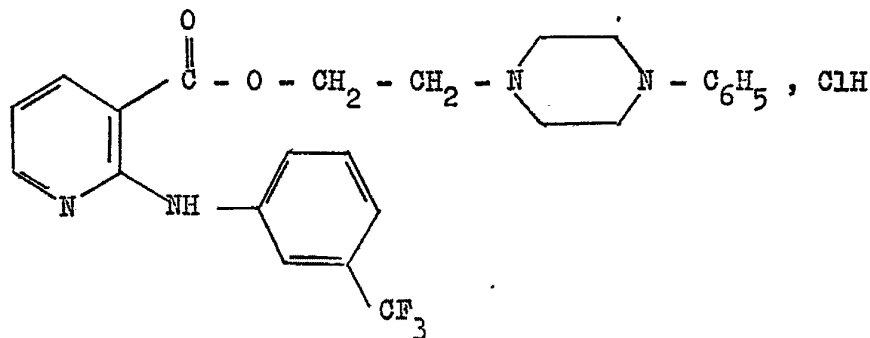
Hallado % Cl 8,56

% N 10,04

EJEMPLO 11

Ester  $\beta$  [(fenil-1)-piperacino-4] etílico del ácido (m-tri-fluorometilanilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.

10.



15. A-3 gr. de cloruro de ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico disueltos en 30 ml. de benceno anhidro, se añade 2 gr. de  $\beta$ - [(fenil-1)-piperacino-4] etanol disueltos en 20 ml. de benceno anhidro y se calienta 2 horas en reflujo en baño de aceite. Después de una noche de reposo a temperatura ambiente, se filtran los cristales depositados, se lavan con benceno luego con éter, y se secan a 100°C. Se obtiene aproximadamente 3 gr. del producto deseado.

20. El producto se purifica por recristalización en 30 volúmenes de isopropanol aproximadamente.

PF instantáneo (banco de Kofler) 192°C.

25. Este clorhidrato es muy poco soluble en el agua fría, soluble en caliente y se cristaliza en estado hidratado.



Análisis

Calculado para  $C_{25}H_{26}ClF_3N_4O_2$

% Cl 7,0

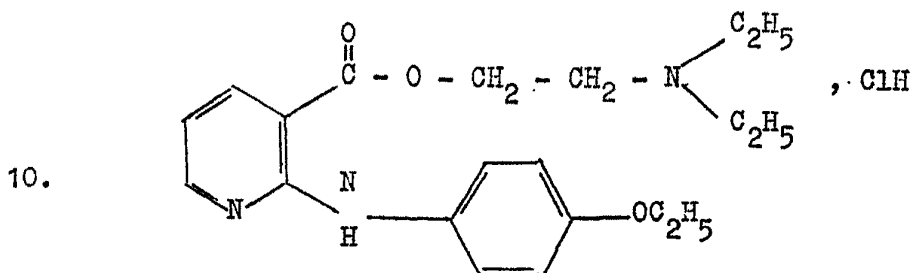
% N 11,05

5. Hallado % Cl 7,23

% N 11,03

EJEMPLO 12

Ester  $\beta$ -dietilamino etílico del ácido (p-fenetidino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



Se trata 5,16 gr. (0,02 mol) de ácido (p-fenetidino)-2 nicotínico en suspensión en 40 ml. de isopropanol anhidro por 3,2 gr. de cloruro de  $\beta$ -dietilamino etilo (0,023 mol). Se calienta en reflujo en baño de aceite. Al cabo de una hora y 15 minutos hay formación de masa. Después del enfriamiento, se filtra, se lava en isopropanol y se seca. Se obtiene 7,6 gr. del producto deseado, amarillo, que funde a unos 200°C.

Se recristaliza en 25 volúmenes de isopropanol y se obtiene unas agujas finas amarillas afieltradas.

20. Este clorhidrato es bastante soluble en el agua fría muy soluble en el agua tibia. PF instantáneo 198-200°C.

Análisis

Calculado para  $C_{20}H_{24}ClN_3O_3$

% Cl 9,09

25. % N 10,77

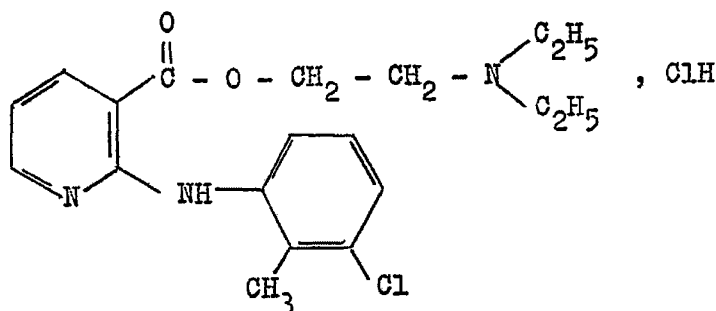


Hallado % Cl 8,8  
% N 10,74

EJEMPLO 13

Ester  $\beta$ -dietilamino etílico del ácido (metil-2 cloro-3 anilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.

5. lino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



10. Se calienta en reflujo en baño de aceite durante 3 horas 3,93 gr. (0,015 mol) de ácido (metil-2 cloro-3 anilino)-2 nicotínico, 25 ml. de isopropanol anhidro, y 2,7 gr. (0,02 mol) de  $\beta$ -cloroetildietilamina. Al cabo de 10 minutos de calentamiento comienza la cristalización. Se filtra después del enfriamiento, se lava con isopropanol frío luego con un poco de éter y se seca a 100°C.

15. Por recristalización en el etanol a 95°C se obtiene 5 gr. de agujas blancas que funden en el banco de Kofler entre 220 y 230°C (dec.).

Este clorhidrato es poco soluble en el agua fría, soluble en el agua tibia. El pH de la solución obtenida se sitúa en 6.

20. Análisis

Calculado para  $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_2$   
% Cl ionizable (1 Cl) 8,9%  
% Cl total (2 Cl) 17,8%



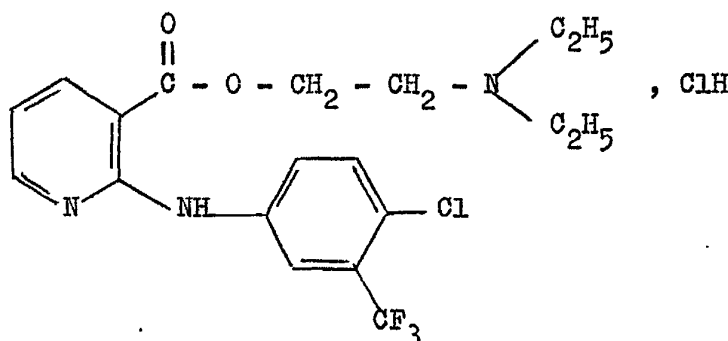
Hallado:

% Cl ionizable (1 Cl) 8,89%

% Cl total (2 Cl) 17,65%

EJEMPLO 14

5. Ester  $\beta$ -dietilaminoetilico del ácido (trifluorometil-3 cloro-4 anilino)-2 nicotínico, bajo forma de clorhidrato.



10. Se calienta en reflujo durante 8 horas 1,8 gr. de ácido (trifluorometil-3 cloro-4 anilino)-2 nicotínico, 0,9 gr. de  $\beta$ -cloroetildietilamina y 15 ml. de isopropanol. Al final del calentamiento se añade aún 10 ml. de isopropanol y se filtra. El producto bruto cristalizado se recrystaliza en 35 ml. de isopropanol para dar 1,2 gr. del producto deseado puro que funde a 190°C en el banco de Kofler. Este clorhidrato es bastante soluble en el agua fría, soluble en el agua tibia.
- 15.

Análisis:

Calculado para: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

% Cl total 15,67

% Cl ionizable 7,83

20. Hallado % Cl total 15,28

% Cl ionizable 7,63

ENSAYOS FARMACOLOGICOS

Se ha efectuado ensayos farmacológicos para demostrar las actividades terapéuticas de los compuestos de acuer-



do con la invención.

1º Toxicidad aguda: es muy baja para el conjunto de los compuestos según la invención,

DL<sub>50</sub> mgr/kg : vía oral

5.	Compuesto del Ejemplo	DL <sub>50</sub> †	
		Rata	Ratón
	1	> 4000	> 3000
	2	1500	1520
	3	> 1600	> 2400
10.	5	> 4000	> 4000
	6	> 4000	> 3000
	7	> 4000	> 3000

† La DL<sub>50</sub> ha sido determinada después de 48 horas.

2º Acción antiinflamatoria

15. Sobre el edema a la carragenina en la rata una dosis de 400 mgr/kg por vía oral de los diferentes compuestos según la invención produce una inhibición de la reacción inflamatoria que es de:

	29%	para el compuesto del Ejemplo 1
20.	41%	" " " " " 2
	37%	" " " " " 3
	9%	" " " " " 5
	42%	" " " " " 6
	52%	" " " " " 7
25.	37%	" " " " " 8



3º Acción antihipertermizante

Los productos según la invención suprimen completamente la pipertermia provocada en la rata por inyección subcutánea de levadura de cerveza.

5. La acción antihipertermizante es proporcional a las dosis administradas.

4º Acción analgésica.

10. Los productos según la invención son todos activos para atenuar o suprimir las reacciones dolorosas provocadas por la inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona en el ratón.

5º Acción anestésica local

15. El ensayo de Bülbbring y Wajda, permite evidenciar una potente acción anestésica local en los compuestos según la invención.

Esta actividad es superior a la de la lidocaína con los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 8 y análoga a la provocada por la lidocaína con los compuestos de los Ejemplos 1 y 7.

20. Más particularmente, el compuesto del Ejemplo 6, que es el clorhidrato del éster  $\beta$ -morfolino-etílico del ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico presenta unas interesantes propiedades antiinflamatorias, analgésica y antipirética, siendo a la vez menos tóxico, menos ulcerígeno y tiene una mejor tolerancia gástrica que el ácido (m-trifluorometilanilino)-2 nicotínico.
- 25.

El compuesto de acuerdo con la invención puede presentarse bajo las siguientes formas farmacológicas:

30. -Cápsulas gelatinosas, comprimidos, grageas, dosificados a 250 mgr/unidad para la vía oral a administrar a razón de 4 unidades por día;



-Supositorios dosificados a 250 mgr/unidad para la vía rectal;

-Pomadas, linimentos con 5% de producto activo para las aplicaciones locales.

5.

N O T A

La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES AMINOALCOHILADOS DE ACIDOS ANILINO-2 NICOTINICOS",

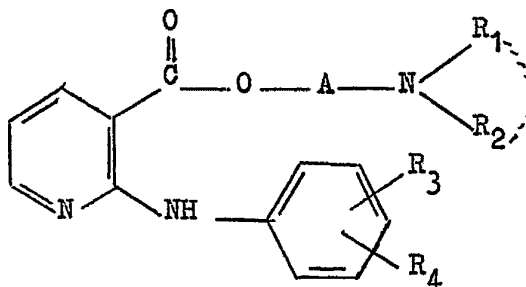
10.

con Prioridad de la demanda de Patente en Gran Bretaña núm. 48.138, de fecha 23 de Octubre de 1967, según las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

15.

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos ésteres aminoalcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos, de fórmula general:



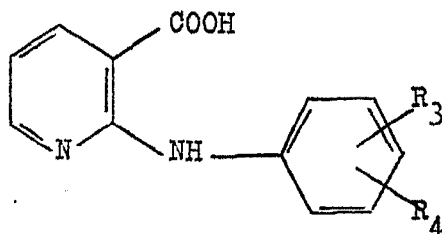
20.

en la que A representa un radical alcohileno inferior de cadena lineal o ramificada; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados por separado pueden representar cada uno un radical alcohilo inferior, o bien R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden representar un heterociclo nitrogenado penta- ó hexacíclico pudiendo contener otro heteroátomo, principalmente pirrolidino, piperacino, piperidino o morfolino; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>

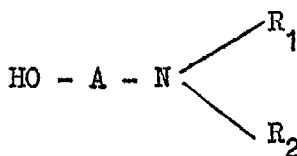


pueden ser idénticos o diferentes y representar cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, halogenoalcoholo inferior, designando los términos "alcoholo inferior" y alcoholano inferior"

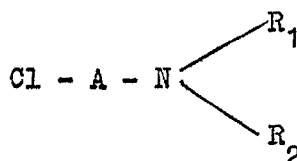
5. radicales que tienen un máximo de 4 átomos de carbono, así como las sales de adición de ácidos no tóxicos de estos ésteres, caracterizado porque se condensa el ácido anilino-2 nicotínico de fórmula:



10. ó un cloruro de este ácido anilino-2 nicotínico, respectivamente con un aminoalcohol de fórmula:



- ó con un cloruro de alcohol-amino-alcoholo de fórmula:



15. y se separa el producto formado que se transforma, llegado el caso, en sal de adición de ácido no tóxico o base libre.

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos ésteres aminoalcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se calienta en reflujo, durante un período de tiempo de 3 a 8 horas, en el isopro-

20. jo, durante un período de tiempo de 3 a 8 horas, en el isopro-



- panol anhidro, una mezcla sensiblemente equimolecular del ácido anilino-2 nicotínico considerado y de cloruro de alcohol-aminoalcohol, se separa el clorhidrato del éster aminoalcoholado del ácido anilino-2 nicotínico considerado y se
5. transforma llegado el caso en base libre o en otra sal de adición de ácido no tóxico.

3ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES AMINOALCOHILADOS DE ACIDOS ANILINO-2 NICOTINICOS.

- Según queda sustancialmente descrito en la presente
10. memoria, que consta de veintidos hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 de Octubre de 1968

HEXACHIMIE, S. A.  
P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRIZO  
P. P.



Firmado: M.<sup>a</sup> Dolores Jorquera