



-8

381114

NUMERO 381.114

STACION TECNICA	
COMUNICACION S. R. C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	C K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS ANILINOCARBOXILICOS SUSTITUIDOS".

Prioridades: de las solicitudes de patente estado unidenses N^o. 836.631 del 25 de junio de 1969 y N^o. 30.321 del 20 de abril de 1970.

381114



JUN. 1970

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1 La puesta a punto de compuestos anti-inflamatorios
en las dos décadas pasadas ha sido testigo del desarro-
llo de un gran número de nuevas drogas. La mayoría de
5 éstas han sido esteroides de la serie del pregnano 11-oxi-
genado. Aunque son muy eficaces, estos esteroides tienen
el inconveniente de producir muchos efectos secundarios.
Existe en el mercado la necesidad de compuestos igualmente
efectivos de estructura mucho más sencilla y con menos efec-
10 tos secundarios.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En general, este invento se refiere a nuevos ácidos
anilincarboxílicos sustituidos y a los procedimientos pa-
ra su preparación. El invento también se refiere al uso de
15 diversos ácidos carboxílicos como método de tratamiento de
la inflamación. Los compuestos cubiertos por este invento
son útiles porque poseen actividad anti-inflamatoria y son
eficaces en la prevención e inhibición del edema y de la
formación de tejido de granuloma. Además, algunos de ellos
20 poseen un grado útil de actividad antipirética, analgési-
ca, diurética, antifibrinolítica e hipoglicémica.

DESCRIPCION Y REALIZACIONES PREFERIDAS

Este invento se refiere a nuevos ácidos anilincar-
boxílicos sustituidos y a los procedimientos para su prepa-
25 ración. Más específicamente, este invento se refiere a

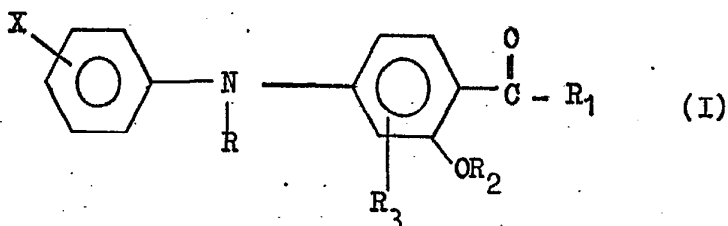
381114



UN. 1970

1 ácidos anilino-carboxílicos sustituidos, ésteres, amidas
 y sales de los mismos, no tóxicas y farmacéuticamente acep-
 tables. Todavía más específicamente, este invento se re-
 fiere a compuestos que responden a la siguiente fórmula:

5



donde

10

R es hidrógeno o alquilo inferior como metilo, etilo,
 propilo, isopropilo, etc, siendo R hidrógeno solamen-
 te cuando X es flúor, dialquil(inferior)amino, alquil
 (inferior)amino, alquil(inferior)tio, alquil(inferior)
 sulfinilo o alquil(inferior)sulfonylo,

15

R₁ es hidroxil,

amino,

alcoxi inferior (como metoxil, etoxil, butoxil, pento-
 xil, etc),

20

alquil(inferior)amino (como metilamino, propilamino,
 pentilamino, etc),

dialquil(inferior)amino (como dimetilamino, dibutil-
 amino, propilpentilamino, etc),

dialquil(inferior)aminoalquil(inferior)amino, dial-
 quil(inferior)aminoalcoxi(inferior),

25

hidroxialcoxi inferior (como 3-hidroxipropoxil, 2-hi-

381114



1970

1 droxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, etc),
polihidroxialcoxi inferior (como 2,3-dihidroxipro-
poxi, 2,3,4,5,6-pentahidroxihexiloxi, etc),
alcoxi(inferior)alcoxi inferior (como etoxietoxi),
5 fenilalcoxi inferior (henciloxi o fenetoxi),
fenoxi,
fenoxi sustituido (como alcoxi(inferior)fenoxi,
dialquil(inferior)aminofenoxi, halofenoxi, alca-
noil(inferior)aminofenoxi, etc),
10 fenilamino,
alcanoil(inferior)aminoalcoxi inferior,
hidrazinohidroxilamino,
N-morfolino,
hidroxialquil(inferior)amino y un radical aminoáci-
15 do existente en la naturaleza con un enlace en el
átomo N, como glicina, fenilalamina, prolina, metio-
nina, taurina, etc),
R₂ es hidrógeno,
acilo, (preferiblemente acilo inferior como formi-
20 lo, acetilo, propionilo, butirilo, etc),
alquilo (preferiblemente alquilo inferior como me-
tilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo,
etc),
alcoxicarbonilo (preferiblemente alcoxi(inferior)-
25 carbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, he

381114



JUN. 1970

1 xoxicarbonilo, etc),
encontrándose el radical OR_2 en posición orto con
respecto al radical carboxi,
5 R_3 es hidrógeno,
halógeno (como cloro, bromo, flúor o yodo, preferi-
blemente flúor o cloro),
haloalquilo (preferiblemente haloalquilo inferior
como trifluormetilo, etc),
10 alquilo (preferiblemente alquilo inferior, como me-
tilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo,
etc),
cicloalquilo (como ciclopropilo, ciclobutilo, ci-
clopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc),
alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior como meto-
15 xi, etoxi, isopropoxi, butoxi, etc) y
 X es hidrógeno,
alquilo (preferiblemente alquilo inferior, como me-
tilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo,
etc),
20 hidroxí,
alcoxi (preferiblemente alcoxi inferior, como meto-
xi, etoxi, isopropoxi, butoxi, etc),
aciloxi (como benzoiloxi, acetoxi, propionoxi, etc),
halógeno (como cloro, bromo, flúor o yodo, preferi-
25 blemente flúor o cloro),

381114



JUN. 1970

- 1 halocalquilo (preferiblemente halocalquilo inferior como trifluormetilo, etc),
nitro,
amino,
- 5 alquilamino (preferiblemente alquil(inferior)amino como metilamino, propilamino, pentilamino, etc),
dialquil(inferior)amino (preferiblemente dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, propilpentilamino, etc),
- 10 acilamino (preferiblemente acil(inferior)amino como formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, etc),
mercapto,
alquilmercapto (preferiblemente alquil(inferior)mercapto como metilmercapto, etilmercapto, etc),
- 15 alquilsulfinilo (preferiblemente alquil(inferior)sulfinilo como metilsulfinilo, etilsulfinilo, butilsulfinilo, etc),
alquilsulfonilo (preferiblemente alquil(inferior)sulfonilo como metilsulfonilo, etilsulfonilo, butilsulfonilo, etc),
- 20 sulfonamido,
sulfamilo,
alquilaminoalquilo (preferiblemente alquil(inferior)aminoalquilo inferior, como metilaminometilo,
- 25

381114



1970

1 etilaminometilo),
dialquilaminoalquilo, preferiblemente dialquil(in-
ferior)aminoalquilo inferior,
hidroxialquilo (preferiblemente hidroxialquilo in-
5 ferior, como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc),
alcoxialquilo (preferiblemente alcoxi(inferior)al-
quilo inferior, como metoximetilo, metoxietilo,
etoxietilo, etoxipropilo, etc),
10 mercaptoalquilo (preferiblemente mercaptoalquilo
inferior como mercaptometilo, mercaptoetilo, etc),
alquilmercaptoalquilo (preferiblemente alquil(infe-
rior)mercaptoalquilo inferior, como metilmercapto-
metilo, etilmercaptoetilo, etilmercaptopropilo,
15 etc),
ciano,
carboxi,
carboalcoxi (como carbometoxi, carboetoxi, etc),
carbamoilo,
20 arilo (como fenilo, tótilo, halofenilo, etc),
aralquilo (como bencilo, fenetilo, etc),
ariloxi,
aralcoxi.

25 Los compuestos preferidos incluidos en este inven-
to son los de Fórmula I, en los que la porción anilino del

381114

24



- 1 ácido anilincarboxílico sustituido está unida a la po-
sición 4 o 5 de la porción de ácido salicílico y las sa-
les no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los
mismos.
- 5 R es hidrógeno o alquilo inferior, siendo R hidróge-
no solamente cuando X es flúor, dialquil(inferior)-
amino, alquil(inferior)tio, alquil(inferior)sulfini-
lo o alquil(inferior)sulfonilo,
- 10 R₁ es hidróxi, alcoxi inferior, dietilaminoetoxi y ami-
nas simples como amino, alquil(inferior)amino, di-
alquil(inferior)amino, morfolino y dialquilaminoal-
quilamino,
- 15 R₂ es hidrógeno,
acetilo,
alquilo inferior,
alcoxi(inferior)carbonilo,
- R₃ es hidrógeno,
halógeno, alquilo inferior, trifluormetilo,
alcoxi inferior,
- 20 X es halógeno,
alcoxi inferior,
dialquil(inferior)amino,
alquilo inferior,
alquil(inferior)tio y los productos de oxidación
25 de alquil(inferior)tio, como alquil(inferior)sulfi-

381114



1970

1 nilo y alquil(inferior)sulfonilo.

Los compuestos representativos comprendidos en este invento son:

- ácido 5-(p-fluoranilino)salicílico
5 ácido 5-(N-metil-p-fluoranilino)salicílico
5-(p-fluoranilino-N-metil)salicilato de metilo
ácido 5-(p-fluoranilino)-2-acetoxi-benzoico
ácido 5-(N-metil-p-fluoranilino)-2-acetoxi-benzoico.

10 Este invento también se refiere a un método de tratamiento de la inflamación en pacientes, utilizando un compuesto de Fórmula I, sin ninguna restricción en cuanto a que X sea solamente ciertos grupos cuando R es hidrógeno pero, especialmente, el invento se refiere a un método de tratamiento de la inflamación utilizando un compuesto especialmente preferido como ingrediente activo.
15

En los compuestos de Fórmula I en los que R es hidrógeno, debe observarse que el invento solamente se refiere a un método de tratamiento de la inflamación. Los compuestos en los que R es hidrógeno y X es flúor y otros grupos especificados también son nuevos. En lo que se refiere al compuesto en el que R es alquilo inferior, el invento se refiere a los compuestos propiamente dichos y también a un método de tratamiento de la inflamación.
20

Hemos encontrado que los compuestos de Fórmula I poseen actividad anti-inflamatoria y son efectivos en la
25

381114



JUN 1970

1 prevención e inhibición del edema y de la formación de
tejido de granuloma como demuestra la reducción del edema
inducido en el pie de una rata mediante la inyección de un
agente inflamatorio (flogístico) en la pata de la rata.

5 Los compuestos del presente invento pueden ser uti-
lizados para tratar la inflamación reduciendo esta última
y aliviando el dolor en enfermedades tales como artritis
reumática, osteoartritis, gota, artritis infecciosa y fie-
bres reumáticas.

10 Los compuestos de Fórmula I también poseen activi-
dad antipirética, analgésica, diurética, antifibrinolíti-
ca e hipoglicémica y deben ser administrados y utilizados
de la misma forma y a las mismas dosis que en el caso de
emplearlos para tratar la inflamación, como se discute más
15 adelante.

 El tratamiento de la inflamación de acuerdo con el
método del presente invento se realiza administrando por vía
oral a los pacientes una composición de un compuesto de fór-
mula I, en especial los compuestos particularmente prefe-
20 ricos en un vehículo no tóxico y farmacéuticamente acepta-
ble, de preferencia en forma de tabletas o cápsulas.

 El vehículo farmacéutico no tóxico puede ser, por
ejemplo, un sólido o un líquido. Como ejemplos de vehículos
sólidos citaremos la lactosa, almidón de maíz, gelatina,
25 talco, esterotix, ácido estearico, estearato magnésico,

381114



1970

1 terra alba, sacarosa, ágar, peptina, Cab-O-Sil y goma
arábica. Como ejemplos de vehículos líquidos citaremos el
aceite de cacahuet, aceite de oliva, aceite de sésamo y
agua. Análogamente, el vehículo o diluyente puede contener
5 un producto retardante como monoestearato de glicerilo o
diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Pueden utilizarse diversas formas farmacéuticas
de las composiciones terapéuticamente útiles. Por ejemplo,
si se emplea un sólido, las composiciones pueden adoptar
10 la forma de tabletas, cápsulas, polvos, grageas o comprimidos,
preparados por técnicas farmacéuticas convencionales.
Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede encontrarse
en forma de cápsulas de gelatina blanda, de jara-
be o de suspensión líquida.

15 Los compuestos activos de Fórmula I y de las composiciones
de este invento se encuentran presentes en una cantidad suficiente
para tratar la inflamación, es decir para reducir la inflamación.
Ventajosamente, la composición contendrá el ingrediente activo,
es decir los compuestos de Fórmula I, en una cantidad comprendida
20 aproximadamente entre 1 mg y 100 mg por kg de peso corporal y por
día (50 mg a 7 g por paciente y por día), preferiblemente
alrededor de 2 mg a 50 mg/kg de peso corporal por día
(100 mg a 3 g por paciente y por día).

25 El método de tratamiento de este invento comprende

38 1114



1 la administración interna a un paciente (animal o humano)
de un compuesto de Fórmula I, en particular un compuesto
especialmente preferido mezclado con un vehículo farmacéuti
co no tóxico, como los ilustrados anteriormente. Los com-
5 puestos de Fórmula I y en particular los compuestos espe-
cialmente preferidos se encontrarán presentes en una pro-
porción que oscila entre 1 mg y 100 mg/kg de peso corporal
por día, preferiblemente entre unos 2 mg y 50 mg por kg de
peso corporal y por día y especialmente entre 4 mg y 20 mg/
10 kg de peso corporal por día. El efecto anti-inflamatorio
más rápido y más eficaz se obtiene por administración oral
de una dosis diaria comprendida aproximadamente entre 4 y
20 mg/kg/día. No obstante, debe entenderse que aunque los
intervalos de dosis preferidas son los dados, el nivel de
15 dosificación para cualquier paciente particular depende de
la actividad del compuesto específico empleado. También los
expertos en la técnica deben tener en cuenta otros muchos
factores que modifican la acción de las drogas en el uso
terapéutico de los agentes medicinales, especialmente de
20 los de Fórmula I, por ejemplo edad, peso corporal, sexo,
dieta, tiempo de administración, vía de administración,
velocidad de excreción, combinación de drogas, sensibili-
dades de reacción y gravedad de la enfermedad particular.
Todos los compuestos de ácido salicílico de este
25 invento pueden ser preparados por carboxilación del anili-

381114



1970

1 nófenol sustituido apropiado. Esto puede conseguirse
calentando bajo presión la sal apropiada de anilínófenol
sustituido con dióxido de carbono gaseoso. El producto
puede ser aislado a continuación de la mezcla de reacción
5 por métodos conocidos en la técnica. La temperatura a la
cual puede tener lugar la reacción está comprendida entre
50° y 300°C. La reacción también puede tener lugar a pre-
siones comprendidas entre la atmosférica y una presión ele-
vada, sin embargo, preferiblemente, a 200°C y alrededor
10 de 1600 psi de presión (114 kg/cm²).

Los compuestos de este invento en los que R₁ es
un grupo tal que el compuesto final es un éster (es decir,
R₁ es alcoxi) se preparan por cualquier procedimiento de
esterificación utilizando un agente esterificante que con-
15 tenga el grupo R₁ apropiado. Por ejemplo, los compuestos
de ácido salicílico de este invento pueden reaccionar con
el alcohol inferior apropiado, preferiblemente metanol,
en presencia de un ácido fuerte como ácido clorhídrico o
sulfúrico y similares, para formar el compuesto deseado.
20 La reacción puede transcurrir a la temperatura ambiente
durante un periodo de tiempo prolongado o a temperaturas
elevadas.

Los compuestos de este invento en los que R₁ es
un grupo tal que el compuesto final es una amida (es de-
25 cir, cuando R₁ es amino o amino sustituido) pueden ser pre-

381114



JUN 1970

1 parados por cualquier reacción de amidación adecuada.
Por ejemplo, el compuesto de ácido carboxílico (preferi-
blemente el éster metílico o etílico) puede reaccionar
con amoniaco, hidróxido amónico o una amina a cualquier
5 temperatura adecuada (desde la temperatura ambiente a la
de reflujo). Cuando se desea el grupo amino, es preferi-
ble efectuar la reacción con amoniaco en una bomba a unos
100°C para formar el compuesto R₁ (amino) deseado.

Las sales de los compuestos ácidos finales de es-
10 te invento pueden ser preparadas por cualquiera de los pro-
cedimientos de metátesis conocidos. Por ejemplo, el compues-
to de ácido carboxílico puede reaccionar con una base inor-
gánica como hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc o
con una amina como dietilaminoetanol y similares.

15 Varios derivados de los compuestos de ácidos ani-
linocarboxílicos sustituidos, especialmente los que con-
tienen sustituyentes en el anillo fenílico y en el anillo
de ácido salicílico, se preparan a partir de otro tipo de
derivados que contienen sustituyentes diferentes de los
20 que están siendo preparados por procedimientos convenciona-
les mostrados en la técnica anterior. Se incluyen algunos
ejemplos que describen estos procedimientos.

En general, los compuestos finales de este invento
se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

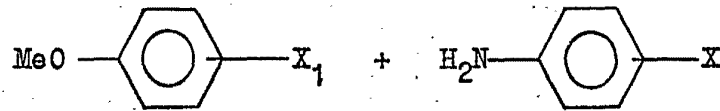
25



1970

381114

1

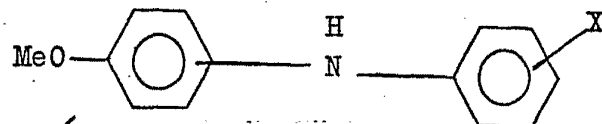


5

éter fenólico
sustituído
(II)

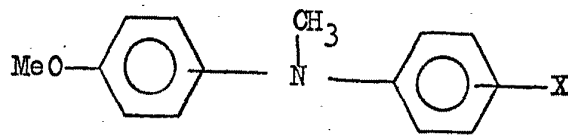
anilina
sustituída
(III)

10



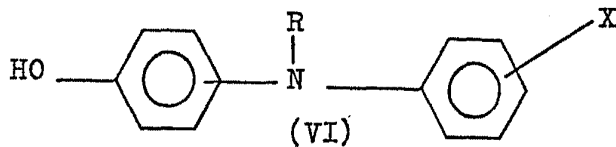
difenilamina sustituída
(IV)

15



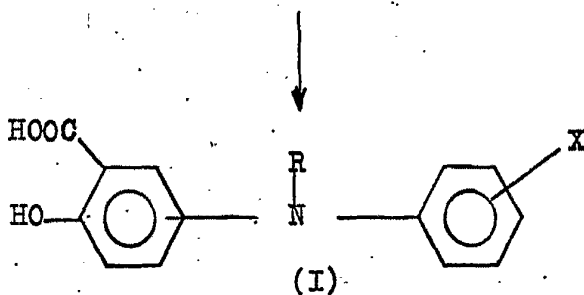
(V)

20



(VI)

25



donde X₁ es bromo o cloro y X y R son los definidos anteriormente.

En general, para preparar los compuestos de Fórmula I, se hace reaccionar un éter fenólico sustituido con una anilina sustituida para preparar una difenilamina sustituida de Fórmula IV.

10

A continuación, si se desea obtener compuestos de Fórmula I en los que R es alquilo inferior, la difenilamina sustituida se hace reaccionar con un sulfato de dialquilo inferior o un haluro de alquilo para formar un derivado de N-alquilo inferior de Fórmula V.

15

Los precursores inmediatos de los productos finales deseados, es decir el Compuesto (VI) se preparan después convirtiendo el Compuesto (V) o (IV) en el derivado hidroxilado deseado (VI) por escisión de los compuestos (V) o (IV).

20

Los productos finales deseados se preparan después por carboxilación del compuesto (VI), en la forma antes descrita.

Pueden prepararse varios derivados del Compuesto

25

381114



1970

1 (I) por procedimientos conocidos en la técnica. Muchas
de estas conversiones se encuentran en los ejemplos.
Análogamente, partiendo de los materiales iniciales apro-
piadamente sustituidos de Fórmulas II o III, se puede
5 llegar al Compuesto (I) sustituido deseado.

A continuación se da una lista de ejemplos que
describen este invento con mayor detalle. Los ejemplos
deben ser considerados como ilustraciones del invento y
no como limitaciones.

10

EJEMPLO 1

A. N-Metil-N-fenil-p-anisidina

15

Se calienta en baño de vapor, en condiciones anhi-
dras, durante 8 horas, una mezcla de 0,1 moles de N-fenil-
p-anisidina y 0,12 moles de sulfato de dimetilo. Se deja
enfriar la mezcla, se añade cuidadosamente un exceso de
solución diluida de hidróxido sódico y la mezcla se extrae
bien con cloroformo y benceno. Las capas orgánicas combi-
nadas se secan, se filtran y se concentran y el residuo se
cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizan-
do un sistema de éter/éter de petróleo (0-90 % de éter)
20 como eluyente para dar N-metil-N-fenil-p-anisidina:

20

Cuando se utiliza sulfato de dietilo en lugar de
sulfato de dimetilo en la reacción anterior, se obtiene
el correspondiente análogo N-etílico.

25

B. N-(p-Nitrofenil)-p-anisidina

381114



1 Se calienta a 200-220°C, durante 15 horas, una
mezcla de 0,3 moles de p-nitroanilina, 10 g de carbona-
to potásico anhidro en polvo, 0,4 moles de p-bromoanisol
5 y 0,5 g de yoduro cuproso (si se desea pueden emplearse
100 ml de nitrobenzeno como codisolvente), se enfría la
mezcla, se agrega cloroformo, se lava la mezcla con clo-
roformo con agua, ácido clorhídrico 1.N y agua, se seca,
se filtra, se separa el cloroformo a vacío y el residuo
se cromatografía sobre una columna de gel de sílice uti-
lizando un sistema de éter/éter de petróleo (0-70 % de
éter en volumen/volumen) como eluyente para dar N-(p-ni-
trofenil)-p-anisidina.

15 Cuando se emplea m-bromoanisol en lugar de p-bro-
moanisol en el ejemplo anterior, se obtiene N-(p-nitrofe-
nil)-m-anisidina.

20 Cuando en los ejemplos anteriores se utilizan, en
lugar de p-nitroanilina, m- y o-nitroanilinas, o-, m- y
p-toluidinas, o-, m- y p-flúoranilinas, o-, m- y p-cloro-
anilinas, o-, m- y p-aminobiofenilo, o-, m- y p-dimetil-
aminoanilina (excluyendo el lavado con ácido o utilizando
una extracción ácida), o-, m- y p-carbometoxianilinas,
p-aminoacetofenona, p-fenoxianilina, p-benciloxianilina,
4-aminodifenilmetano, p-metilsulfonilanilina y p-trifluor
metilanilina, se obtienen las correspondientes N-(fenil
25 sustituido)-m- o p-anisidinas.

381114



1970

1 Cuando en los ejemplos anteriores, en lugar de
bromoanisol, se emplea 4-bromo-2-metilanisol, 4-bromo-
2-cloroanisol, 4-bromo-3-trifluórmetylanisol y 4-bencil
5 oxi-2-bromoanisol, se obtienen las correspondientes N-
(fenil sustituido)-m- y p-anisidinas sustituidas.

C. N-Alquil(inferior)-N-fenilansidinas sustituidas

10 Cuando las N-fenilansidinas sustituidas del Ejem-
plo 2 se hacen reaccionar con sulfato de dimetilo como en
el Ejemplo 1, se obtienen las correspondientes N-metil-N-
fenilansidinas sustituidas.

 Cuando se utiliza sulfato de etilo en lugar de
sulfato de metilo, se obtienen las correspondientes N-
etil-N-fenilansidinas sustituidas.

D. p-(N-Metilanilino)fenol

15 Una mezcla de 5 g de N-metil-N-fenil-p-anisidina
y 25 g de hidrocioruro de piridina se introduce bajo at-
mósfera de nitrógeno seco en un baño de aceite que se
encuentra a 230°C, se mantiene en el baño durante 10 minu-
tos, se saca, se enfría y se extrae bien con cloroformo.
20 A continuación los extractos en cloroformo se lavan con
agua, se secan y se cromatografían sobre una columna de
gel de sílice, utilizando un sistema de éter/éter de pe-
tróleo (5-90 % de éter en volumen/volumen) como eluyente,
dando p-(N-metilanilino)fenol.

25 Cuando las anisidinas de las Partes A, B y C, a

381114



1970

1 excepción de las que contienen un grupo benciloxi, son desmetiladas en la forma descrita, se obtienen los correspondientes fenoles.

5 Cuando las anisidinas contienen un grupo dimetilamino, la mezcla de reacción debe ser tratada con una solución de bicarbonato sódico exenta de aire antes de la extracción con cloroformo.

10 La desmetilación también se consigue utilizando tribromuro de boro, yoduro de hidrógeno y otros reactivos comunes para la escisión de éteres, conocidos en la técnica.

E. p-(4-Metoxianilino)fenol

15 Una mezcla de 0,01 moles de 4-benciloxi-4'-metoxidifenilamina, 200 ml de metanol y 0,2 g de paladio al 10 % en carbón, se hace reaccionar a la temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (40 psi, 2,8 kg/cm²). Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra la mezcla y los productos volátiles se separan a vacío dando p-(4-metoxianilino)fenol.

20 Cuando las anisidinas sustituidas del Ejemplo 1 B y C, que contienen un grupo benciloxi, se tratan en la forma descrita, se obtienen los correspondientes fenoles.

F. Acido 5-(p-flúoranilino)salicílico

25 Una mezcla íntimamente molida de 5 g de p-(4-flúoranilino)fenol y 15 g de carbonato potásico anhidro

381114



1970

1 se calienta a 200°C en una atmósfera de dióxido de carbono a 1200-1400 psi (84-98 kg/cm²), durante 8 horas. Se enfría la mezcla, se agrega sobre 300 ml de agua, se agita, se filtra y el filtrado se acidula hasta pH 6 con
5 ácido clorhídrico diluido, dando ácido 5-(p-flúoranilino)-salicílico, p.f. 179-181°C.

Cuando los fenoles de las Partes D y E son carbonatados como en el ejemplo anterior, se obtienen los compuestos de ácido salicílico del tipo correspondiente.

10 EJEMPLO 2

5-(p-Flúoranilino)salicilato de metilo

A una solución de 100 ml de metanol anhidro que contiene alrededor de 1 g de cloruro de hidrógeno anhidro, se agregan 0,01 moles de ácido 5-(p-flúoranilino)-salicílico y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante varias horas. El disolvente se separa a vacío, la materia residual se reparte entre cloroformo y solución diluida de bicarbonato sódico y se separan las capas. La capa de cloroformo se seca, se filtra y se concentra a vacío dando 5-(p-flúoranilino)salicilato de metilo.
15
20

En lugar de cloruro de hidrógeno, se puede emplear ácido sulfúrico en la esterificación anterior.

Cuando se emplea etanol anhidro en lugar de metanol en el caso anterior, se obtiene el éster etílico.

25 La esterificación también se consigue utilizando

381114



MAY 1970

1 diazometano en solución en cloruro de metileno (1 equivalente).

5 Cuando se emplean los ácidos salicílicos del Ejemplo 1 F en lugar del ácido 5-(p-flúoranilino)salicílico anterior, se obtienen los correspondientes ésteres metílico y etílico.

EJEMPLO 3

Acido 2-acetoxi-5-(p-flúoranilino)benzoico

10 A una mezcla de 0,04 moles de ácido 5-(p-flúoranilino)salicílico en 15 ml de piridina anhidra, se agregan 28 ml de anhídrido acético y la mezcla resultante se calienta suavemente en el cono de vapor durante 1,5 horas, protegida de la humedad. Al enfriar, la mezcla se agrega sobre 500 ml de agua, con agitación, se
15 extrae bien el sistema acuoso con cloroformo, se lavan los extractos en cloroformo con ácido clorhídrico 0,5 N y agua y se secan sobre sulfato magnésico. Por concentración de la solución filtrada se obtiene ácido 2-acetoxi-5-(p-flúoranilino)benzoico. Se purifica más por re-
20 cristalización o por cromatografía del éster metílico (diazometano).

25 Cuando en lugar de anhídrido acético se utilizan en el ejemplo anterior anhídrido propiónico o anhídrido butírico, se obtiene el correspondiente compuesto propioxi y butiroxi.

381114



1970

1 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan los ácidos salicílicos del Ejemplo 1 en lugar del ácido 5-(p-flúoranilino)salicílico, se obtienen los correspondientes ácidos aciloxibenzoicos.

5 EJEMPLO 4

5-(N-metil-p-hidroxianilino)salicilato de metilo

10 Cuando el 5-(N-metil-p-metoxianilino)salicilato de metilo es desmetilado en la forma descrita en el Ejemplo 1 D, se obtiene 5-(N-metil-p-hidroxianilino)salicilato de metilo.

EJEMPLO 5

Acido 5-(p-benciloxi-N-metilanilino)salicílico

15 Una mezcla de 0,01 moles de ácido 5-(N-metil-p-hidroxianilino)salicílico, 0,02 moles de carbonato potásico anhidro y 50 ml de metanol anhidro, se agita durante unos 30 minutos, protegida con un tubo desecador de cloruro cálcico. Se añaden 0,02 moles de cloruro de bencilo, se calienta a reflujo la mezcla durante 6 horas, se añaden 2 g de hidróxido potásico y 100 ml de agua, la
20 mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se filtra en frío, se acidula con ácido clorhídrico diluido, se recoge el ácido y se purifica por cristalización o cromatografía en columna de su éster metílico, dando ácido
25 5-(p-benciloxi-N-metilanilino)salicílico.

381114



1970

1

EJEMPLO 6

5-(p-Amino-N-metilanilino)salicilato de metilo

5

10

Una mezcla de 0,01 moles de 5-(N-metil-p-nitro-anilino)salicilato de metilo en unos 200 ml de metanol/dioxano (1:1) se hace reaccionar con hidrógeno a la temperatura ambiente, 40 psi (2,8 kg/cm²), en presencia de 0,3 g de paladio al 10 % en carbón. Se filtra la mezcla, se lava bien la torta con metanol, se concentra el filtrado a vacío y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando un sistema de metanol-cloruro de metileno (0-30 % de metanol en volumen/volumen) como eluyente para dar 5-(p-amino-N-metilanilino)salicilato de metilo.

EJEMPLO 7

15

Acido 2-acetoxi-5-[p-(acetoxi o acetamido)-N-metilanilino]benzoico

20

Cuando se hace reaccionar ácido 5-(p-hidroxi-N-metilanilino)salicílico y ácido 5-(p-amino-N-metilanilino)salicílico con anhídrido acético como en el Ejemplo 3, se obtienen, respectivamente, ácido 2-acetoxi-5-(p-acetoxi-N-metilanilino)benzoico y ácido 2-acetoxi-5-(p-acetamido-N-metilanilino)benzoico.

EJEMPLO 8

25

Acido 5-(p-carboxi-N-metilanilino)salicílico

A una mezcla de 0,01 moles de ácido 5-(p-carbome-

381114



1970

1 toxi-N-metilanilino)salicílico y 100 ml de metanol se añaden, con agitación, 0,06 moles de hidróxido sódico y 15 ml de agua y la mezcla resultante se agita durante la noche a la temperatura ambiente, se diluye con 200 ml de agua, se
5 filtra, el filtrado se acidula con ácido clorhídrico 2,5 N y se recoge el ácido 5-(p-carboxi-N-metilanilino)salicílico.

EJEMPLO 9

5-(p-Ciano-N-metilanilino)salicilato de metilo

Una mezcla de 0,02 moles de 5-(p-cloro-N-metilanilino)salicilato de metilo, 0,03 moles de cianuro cuproso y N-metilpirrolidina recién destilada, se deja exenta de aire, se cubre con una atmósfera de nitrógeno y se calienta lentamente a 180°C, manteniéndola durante 3 horas y después se
10 deja enfriar, se reparte entre benceno y ácido clorhídrico al 7 % conteniendo 0,03 moles de cloruro férrico, se separa la capa bencénica, se seca, se concentra y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un sistema de éter/éter de petróleo (5-90 % de éter en volumen/volumen) como eluyente para dar 5-(p-ciano-N-metilanilino)salicilato
15 de metilo.
20

EJEMPLO 10

Acido 5-(p-carbamil-N-metilanilino)salicílico

En un cono de vapor, se calienta durante 1 hora una mezcla de 0,002 moles de ácido 5-(p-ciano-N-metilanilino)salicílico y 5 ml de ácido polifosfórico, se enfría, se agrega
25

381114



1970

1 sobre agua de hielo, se alcaliniza la capa acuosa con bicarbonato sódico, se calienta en el cono de vapor para hidrolizar cualquier éster o anhídrido formado, se filtra y se acidula con ácido clorhídrico diluido. Después se recoge el ácido 5-(p-carbamil-N-metilanilino)salicílico.

EJEMPLO 11

5-(p-Aminometil-N-metilanilino)salicilato de metilo

Se reducen a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi (2,8 kg/cm²), empleando 0,5 g de PtO₂ como catalizador, 0,005 moles de 5-(p-ciano-N-metilanilino)salicilato de metilo en 50 ml de ácido acético. Cuando se ha consumido la cantidad teórica de hidrógeno, la mezcla se filtra, el disolvente se separa a vacío y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice empleando como eluyente un sistema de metanol/cloruro de metileno (0-20 % de metanol en volumen/volumen) para dar 5-(p-aminometil-N-metilanilino)salicilato de metilo.

EJEMPLO 12

5-(p-Dimetilaminometil-N-metilanilino)salicilato de metilo

20 Se trata con hidrógeno a la temperatura ambiente (40 psi, 2,8 kg/cm²) una mezcla de 0,004 moles de 5-(p-aminometil-N-metilanilino)salicilato de metilo, 6 ml de formaldehído al 37 %, 80 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro, 50 ml de ácido acético glacial y 0,3 cucharaditas de níquel Raney. Cuando se ha completado la absorción de hidrógeno, la mez-



JUN. 1970

381114

1 cla se filtra, la torta se lava bien con dimetoxietano lim
pio, los filtrados combinados se distribuyen entre cloro-
formo y solución diluida de bicarbonato sódico, la capa de
cloroformo se seca, se filtra y se concentra y el residuo
5 se cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando
como eluyente un sistema de éter/éter de petróleo (5-90 %
de éter en volumen/volumen) para dar 5-(p-dimetilaminome-
til-N-metilanilino)salicilato de metilo.

EJEMPLO 13

10 A. Cuando se hacen reaccionar p-metiltioanilina y
4-benciloxibromobenceno como en el Ejemplo 1 B, se obtiene
4-benciloxi-4'-metiltiodifenilamina.

15 B. Cuando se hace reaccionar 4-benciloxi-4'-metiltio-
difenilamina con hidrógeno y un exceso de catalizador como
en el Ejemplo 11 y el fenol resultante se carbonata como en
el Ejemplo 1 F, se obtiene ácido 5-(p-metiltioanilino)sali-
cílico.

20 C. Cuando el 5-(p-metiltioanilino)salicilato de meti-
lo (procedente del ácido correspondiente por el procedimiento
del Ejemplo 2) es sometido a desmetilación como en el Ejemplo
1 D, se obtiene 5-(p-mercaptoanilino)salicilato de metilo.

EJEMPLO 14

5-(p-Metilsulfinilanilino)salicilato de metilo

25 Sobre 0,01 moles de 5-(p-metilmercaptoanilino)sali-
cilato de metilo en 200 ml de acetona/metanol (1:1), a 0-5°C,

381114



1970

1 se agregan 0,01 moles de metaperyodato sódico en la cantidad
mínima de agua necesaria para la disolución. La mezcla se
agita en frío hasta que la precipitación de yodato sódico
es completa, se filtra, se separan los disolventes a vacío,
5 se recoge el residuo en cloroformo anhidro, se lava una vez
con agua, se filtra y se concentra dando 5-(p-metilsulfinil-
anilino) salicilato de metilo.

EJEMPLO 15

A. 4-Acetoxi-4'-bromometil-N-metildifenilamina

10 Se calienta a reflujo suavemente, durante 3 horas,
una mezcla de 0,05 moles de 4-acetoxi-4',N-dimetildifenil-
amina (procedente del fenol correspondiente y anhídrido acé-
tico por el procedimiento del Ejemplo 3), 0,05 moles de N-
bromosuccinimida, 500 ml de tetracloruro de carbono y 0,002
15 moles de peróxido de dibenzoilo. A continuación se enfría,
se separa la succinimida por filtración y el disolvente se
elimina a vacío dando 4-acetoxi-4'-bromometil-N-metildife-
nilamina cruda, utilizada como tal en los dos apartados
siguientes.

20 B. 4-Hidroxi-4'-hidroximetil-N-metildifenilamina

Una mezcla de 0,01 moles de 4-acetoxi-4'-bromometil-
N-metildifenilamina, 0,01 moles de acetato de plata y 30 ml
de ácido acético se calienta suavemente durante 3 horas, se
enfría, se filtra y el filtrado se concentra a vacío hasta
25 formar un residuo de 4-acetoxi-4'-acetoximetil-N-metildife-

381114



1970

1 nilamina cruda. Se agregan 50 ml de metanol anhidro y ácido
p-toluensulfónico, se calienta a reflujo la mezcla durante
3 horas, se concentra, se distribuye entre agua y cloroformo,
se seca la capa de cloroformo, se concentra y el concentrado
5 se cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente un sistema de éter/éter de petróleo (0-100 % de éter en volumen/volumen) para dar 4-hidroxi-4'-hidroximetil-N-metildifenilamina.

10 Cuando se utiliza tiolacetato potásico en lugar de acetato de plata en la reacción anterior, se obtiene 4-hidroxi-4'-mercaptometil-N-metildifenilamina.

C. 4-Hidroxi-4'-metoximetil-N-metildifenilamina

15 Se añaden 0,01 moles de 4-acetoxi-4'-bromometil-N-metildifenilamina a una solución agitada de 0,02 moles de metóxido sódico en metanol anhidro, la mezcla se calienta a reflujo suavemente durante 1 hora, se enfría, se añaden trazas de ácido clorhídrico diluido para neutralizar la mezcla, se separan los disolventes a vacío y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando como
20 eluyente un sistema de éter/éter de petróleo (0-80 % de éter en volumen/volumen) para dar 4-hidroxi-4'-metoximetil-N-metildifenilamina.

25 Cuando se sustituye el metóxido sódico por metilmercapturo potásico, se obtiene 4-hidroxi-4'-metilmercaptometil-N-metildifenilamina.

381114



JUN. 1970

1

D.

Cuando las hidroxidifenilaminas de las Partes B y C son carbonatadas como en el Ejemplo 1 F, se obtienen los correspondientes ácidos salicílicos:

5

ácido 5-(p-metoximetil-N-metilanilino)salicílico,
ácido 5-(p-metiltiometil-N-metilanilino)salicílico,
ácido 5-(p-hidroximetil-N-metilanilino)salicílico y
ácido 5-(p-mercaptometil-N-metilanilino)salicílico.

EJEMPLO 16

10

Acido 5-(anilino polisustituído)salicílico

Cuando se hacen reaccionar 2,4,5-trimetilanilina y 1-bromoanisol como en el Ejemplo 1 B, la difenilamina resultante es desmetilada como en el Ejemplo 1 D y el fenol formado es carbonatado como en el Ejemplo 1 F, se obtiene ácido 5-(2,4,5-trimetilanilino)salicílico.

15

Cuando en lugar de 2,4,5-trimetilanilina se utilizan en la siguiente secuencia dimetilanilinas, otras trimetilanilinas, tetrametilanilinas, dicloroanilinas, tricloroanilinas, tetracloroanilinas, pentacloroanilinas y otras anilinas polisustituídas, se obtienen los correspondientes ácidos 5-(anilino polisustituído)salicílicos.

20

EJEMPLO 17

Acido 5-(N-metilanilino)-O-anísico

A una solución caliente de 0,01 moles de ácido 5-(N-metilanilino)salicílico en 50 ml de solución 2,0 N de hidró-

25

381114



1 xido sódico se añaden 7 porciones de 0,5 cc de sulfato de
dimetilo, a lo largo de casi 210 minutos. La mezcla resul-
tante se continúa agitando durante varias horas, se filtra,
se acidula con ácido clorhídrico 2,0 N y se recoge el ácido
5 5-(N-metilanilino)-O-anísico crudo.

EJEMPLO 18

2-Carboxi-4-(N-metilanilino)fenilcarbonato de metilo

A una mezcla de 0,01 moles de ácido 5-(N-metilanili-
no)salicílico, 0,02 moles de dimetilanilina y 30 ml de bence-
no se añaden 0,011 moles de cloroformiato de metilo, a lo
10 largo de 1 hora, con agitación y refrigeración constantes.
Cuando ha desaparecido prácticamente el olor a cloroformia-
to, se añaden 100 ml de ácido clorhídrico 1 N y se filtra la
mezcla, lavando cualquier torta obtenida con benceno. Se se-
para la capa bencénica, se seca, se filtra y el benceno se
15 elimina a vacío dando 2-carboxi-4-(N-metilanilino)-fenilcar-
bonato de metilo.

EJEMPLO 19

5-(N-metilanilino)salicilamida

20 Una mezcla de 5-(N-metilanilino)salicilato de metilo
e hidróxido amónico concentrado (5 veces en exceso) se calien-
ta a 100°C en un tubo sellado durante 6 horas. Después de
enfriar, se agrega agua y se recoge la 5-(N-metilanilino)-
salicilamida.

25 Cuando en lugar de hidróxido amónico se emplea monome-

381117 24 MAR 1970



1 tilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, morfolina, piperidina, etc, se obtienen las correspondientes amidas.

EJEMPLO 20

5-(N-metilanilino)salicilato de N,N-dietilaminoetilo

5 A una mezcla de 0,01 moles de ácido 5-(N-metilanilino)salicílico y 0,01 moles de N,N-dietiletanolamina en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añade una solución de 0,01 moles de dicitclohexilcarbo-di-imida en la cantidad mínima del mismo disolvente. Se tapa la mezcla, se sacude
10 bien y se deja en reposo durante la noche. La dicitclohexilurea precipitada se separa por filtración, el filtrado se concentra a vacío, el residuo se reparte entre éter y ácido clorhídrico 1 N, se separan las capas, se lava la capa acuosa una vez con éter limpio y después se neutraliza con solución saturada de bicarbonato sódico. Por extracción con cloro-
15 formo, seguido de separación a vacío del cloroformo (bomba de alto vacío para eliminar las últimas trazas de la amina de partida) se obtiene 5-(N-metilanilino)salicilato de N,N-dietilaminoetilo.

20

EJEMPLO 21

5-(N-metilanilino)salicilato sódico

Unas soluciones de 0,01 moles de ácido 5-(N-metilanilino)salicílico en metanol y 0,01 moles de hidróxido sódico en agua se mezclan, se calientan suavemente, se filtran y
25 el filtrado se concentra a vacío dando 5-(N-metilanilino)sa



1970

381114

1 licilato sódico.

 Cuando en el ejemplo anterior se utiliza hidróxido potásico en lugar de hidróxido sódico, se obtiene la correspondiente sal potásica.

5 Cuando se emplean dos equivalentes de las bases anteriores, se obtienen las correspondientes sales disódica y dipotásica.

EJEMPLO 22

Sal de dietilaminoetilo de ácido 5-(N-metilanilino)salicílico

10 A una solución agitada de 0,001 moles de ácido 5-(N-metilanilino)salicílico en cloroformo/metanol se agrega una solución etérea de 0,001 moles de N,N-dietilaminoetanol, la mezcla resultante se agita durante 1 hora y el disolvente se separa a vacío dando la sal de dietilaminoetanol de ácido 5-

15 (N-metilanilino)salicílico.

 Cuando se emplea piperidina, morfolina, trietilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, tributilamina u otras aminas orgánicas en lugar de dietilaminoetanol en el ejemplo anterior, se obtienen las sales correspondientes.

EJEMPLO 23

5-(N-metilanilino)salicilato de fenilo

20 A una mezcla de 15 equivalentes de ésteres polifosfóricos y cloroformo se agrega un equivalente de cada uno de los compuestos ácido 5-(N-metilanilino)salicílico y fenol

25 y la mezcla resultante se calienta suavemente durante 30 mi

381114



1970

1 nutos, se enfría, se lava bien con solución diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca y el cloroformo se elimina a vacío dando 5-(N-metilanilino)salicilato de fenilo.

EJEMPLO 24

5 5-(N-metilanilino)salicilanilida

Una mezcla de 0,1 moles de 5-(N-metilanilino)salicilato de fenilo, 0,1 moles de anilina y 50 ml de 1-metilnftaleno, se calienta lentamente a 230°C, se mantiene a esta temperatura hasta que ha cesado la destilación de fenol (algunas veces es necesario un ligero vacío para expulsar el fenol), se añaden 2 g de carbón activo, a continuación se añaden otros 20 ml de 1-metilnftaleno, se continúa calentando durante 10 minutos, se filtra la mezcla en caliente y se deja enfriar. La materia recogida se recristaliza después dando 5-(N-metilanilino)salicilanilida pura.

10

15

20

25

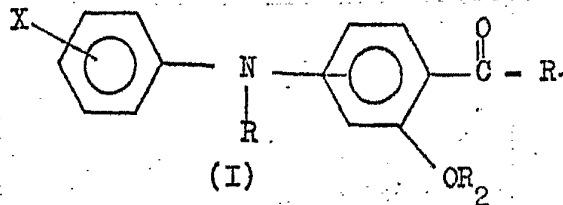


381114 No. 381.114

1 En resúmen la Patente de Invención que se solli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nue-
vos ácidos anilino-carboxílicos sustituidos, de fórmula:



donde

R es hidrógeno o

alquilo inferior, siendo hidrógeno solamente cuando

15 X es

flúor,

alquiltio,

alquilsulfinilo,

alquilsulfonilo,

20 alquilamino,

dialquilamino,

R₁ es hidroxí,

amino,

alcoxi inferior,

25 alquil(inferior)amino,

38 11 14

15



1 dialquil(inferior)amino,
dialquil(inferior)aminoalquil(inferior)amino,
dialquil(inferior)aminoalcoxi inferior,
hidroxialcoxi inferior,
5 alcoxi(inferior)alcoxi inferior,
fenilalcoxi inferior,
fenoxi,
fenoxi sustituido,
alcanoil(inferior)aminoalcoxi inferior,
10 hidrazino,
N-morfolino,
anilino,
hidroxialquil(inferior)amino y
un radical aminoácido existente en la naturaleza
15 con enlace en el átomo de N,
R₂ es hidrógeno,
acilo,
alquilo,
alcoxicarbonilo,
20 encontrándose el radical OR₂ en posición orto con
respecto al radical $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}_1$,
R₃ es hidrógeno,
halógeno,
haloalquilo,
25 alquilo,

Handwritten signature or mark.



38 1114

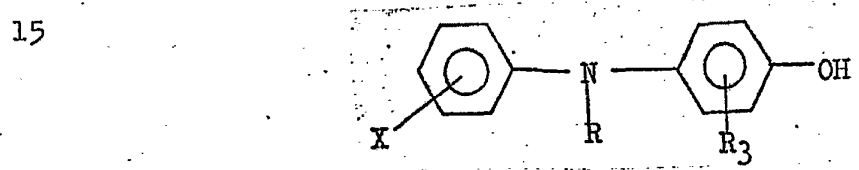
- 1 cicloalquilo,
 alcoxi y
- X es hidrógeno,
- alquilo,
- 5 hidroxi,
- alcoxi,
- aciloxi,
- halógeno,
- haloalquilo,
- 10 nitro,
- amino,
- alquilamino,
- dialquil(inferior)amino,
- acilamino,
- 15 mercapto,
- alquilmercapto,
- alquilsulfinilo,
- alquilsulfonilo,
- sulfonamido,
- 20 sulfonilamido,
- alquilaminoalquilo,
- hidroxialquilo,
- alcoxialquilo,
- mercaptoalquilo,
- 25 alquilmercaptoalquilo,



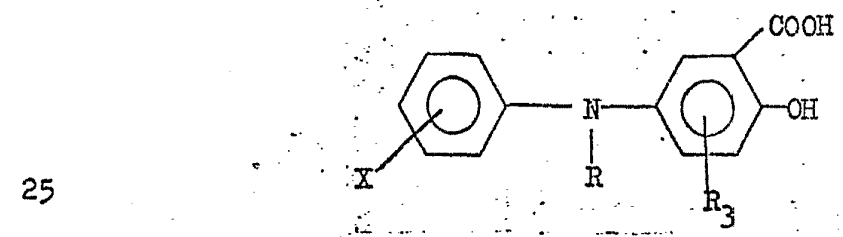
- 1 ciano,
- carboxi,
- carboalcoxi,
- carbamoilo,
- 5 arilo,
- aralquilo,
- ariloxi o
- aralcoxi,

estando unida la porción anilino del ácido anilino-carboxí-
 10 lico sustituido a la posición 4 o 5 de la porción de ácido
 salicílico y las sales del mismo no tóxicas y farmacéutica-
 mente aceptables, cuyo procedimiento consiste en:

1) Carboxilar una sal apropiada de un compuesto -
 de fórmula:



con dióxido de carbono gaseoso, a una temperatura compren-
 dida entre 50 y 300^o C y bajo una presión comprendida entre
 20 la atmosférica y unos 150 Kg/cm², para dar un ácido salicí-
 lico de fórmula:



helo



1 donde X y R son los definidos anteriormente;

2) Hacer reaccionar el compuesto formado en la -
etapa 1 con un alcohol inferior apropiado, en presencia de un
ácido fuerte, a la temperatura ambiente durante un periodo
de tiempo prolongado o a temperaturas elevadas, para prepara-
5 rar los compuestos de fórmula I en los que el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_1$ es
un éster y

3) Hacer reaccionar el compuesto formado en la eta-
pa 2 con una amina o una amina sustituida para formar un -
compuesto en el que el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_1$ es una amida.
10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que
X es halógeno,

R, R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que
X es halógeno,

R es alquilo inferior,

R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS ANI-
LINOCARBOXILICOS SUSTITUIDOS.

25

381114



1 Todo tal y como queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 24 de junio de 1970

5

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25