



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132093

(51) Int. Cl.² C 07 D 213/80, C 07 C 101/54

(21) Patentsøknad nr. 1382/68

(22) Inngitt 09.04.68

(23) Løpedag 09.04.68

(41) Alment tilgjengelig fra 11.10.68

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.06.75

(30) Prioritet begjært 10.04.67, USA, nr. 629382, 629383

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av den farmakologisk aktive α -glycerylester av 2-anilinonicotinsyre- og N-fenyl-anthranilsyrederivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver SCHERICO LTD.,
Töpferstrasse 5, Lucerne,
Sveits.

(72) Oppfinner SHERLOCK, Margaret Hagar,
Bloomfield, Essex County, N.J.,
USA.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S

(56) Anførte publikasjoner
Britisk patent nr. 1027030, 1064259
Belgisk patent nr. 678694
Therapie, vol. XXII s. 149-155 (1967)

Denne oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av α -glycerylesteren av 2-anilinonicotinsyre- og N-fenyl-anthranilsyrederivater med verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt antiinflammatoriske egenskaper.

Antiinflammatoriske midler som avstedkommer et minimum av uønskede bivirkninger har vært efterspurt i lang tid. Steroider med cortisonlignende aktivitet har vært anvendt for behandling av betennelser, men slike steroider frembringer uønskede bivirkninger såsom elektrolytforstyrrelser og tilbakeholdelse av vann. Derivater av 2-anilinonicotinsyre- og N-fenyl-anthranilsyre har vist seg å være effektive antiinflammatoriske midler som er hovedsakelig fri for de bivirkninger som hefter ved steroider. Disse syrer har også antipyretiske og analgetiske virkninger. Imidlertid oppviser disse derivater av 2-anilinonicotinsyre og N-fenyl-anthranilsyre uheldigvis andre bivirkninger, f.eks. en tendens til å medføre ulcerdannelse i mave- og innvollsregionene ved oral administrering. Ennskjønt således anvendelse av 2-anilinonicotinsyre og N-fenyl-anthranilsyre representerer en forbedring sammenlignet med steroidterapien, har også disse syrer visse uønskede egenskaper. De vanlige salter og estere viste seg ikke å gi noen vesentlige fordeler fremfor de frie syrer, og de er ofte svakere enn de frie syrer med hensyn til antiinflammatorisk, antipyretisk og analgetisk virkning.

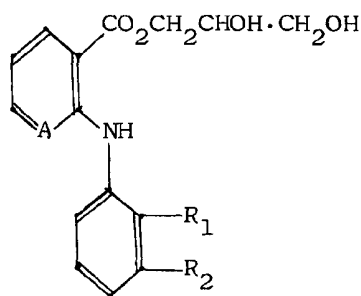
Det har nu vist seg at α -glycerylestrene av 2-anilinonicotinsyrene og N-fenyl-anthranilsyrene med antiinflammatorisk, antipyretisk og analgetisk virkning vanligvis tolereres bedre i mave- og innvollsregionene enn de frie syrer. Ennskjønt disse α -glycerylestere kan være svakere enn de frie syrer hva de antiinflammatoriske, antipyretiske og analgetiske virkninger angår, blir eventuelle tap av farmakologiske egenskaper vanligvis mer enn oppveiet av mave- og innvollsregionenes bedre toleranse overfor α -glycerylestrene.

132093

2

Eksempelvis er 2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinsyre et verdifullt antiinflammatorisk middel, som ikke desto mindre er betydelig ulcergent ved oral administrering. Ved den kjente carrageen-rottepotetest utviste den 98 % ødeminhibering ved en dose på 270 mg/kg/dag, men fremkaldte betydelig mavesårdannelse hos alle rotter, og tilstrekkelig til å drepe 56 %. Dens α -glycerylester utviste 52 % ødeminhibering ved samme dose, men frembragte ingen mavesårdannelse eller død.

Ifølge oppfinnelsen fremstilles der således forbindelser av formelen:



I

hvor A betegner et nitrogenatom eller en CH-gruppe,

R_1 betegner en lavere alkylgruppe med opp til 4 carbonatomer eller et hydrogen- eller halogenatom,

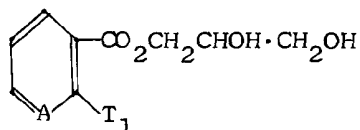
R_2 betegner en nitro- eller trifluormethylgruppe eller et halogenatom,

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene av formel I.

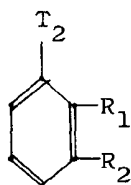
Foretrukne, i farmasøytisk henseende akseptable salter av forbindelsene av formel I innbefatter dem som dannes ut fra maleinsyre, salicylsyre, ravsyre, metylsulfonsyre, vinsyre, citronsyre, saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre.

De nye forbindelser fremstilles ved hjelp av en analogi-fremgangsmåte som er karakterisert ved at

i) en forbindelse av formelen:

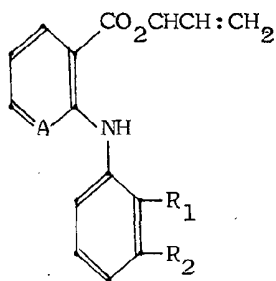


omsettes med en forbindelse av formelen:



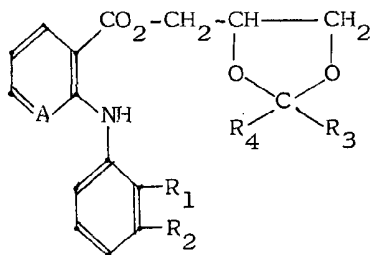
hvor A, R₁ og R₂ er som ovenfor angitt, og T₁ og T₂ betegner reaktive rester som er istand til å kondenseres under dannelsen av iminobroen, idet en av T₁ og T₂ er -NH₂ gruppe, eller

ii) en allylester av generell formel:



hvor A, R₁ og R₂ er som ovenfor angitt, oxyderes til den tilsvarende β,γ-dihydroxypropylester, eller

iii) et dioxalan av generell formel:



hvor R_3 og R_4 , som kan være like eller forskjellige, betegner hydrogenatomer eller alkyl, aryl eller aralkylgrupper, eller sammen danner en polymethylengruppe, og A , R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, hydrolyseres, eller reduseres når R_3 er en arylgruppe, og at en forbindelse erholdt ifølge en av fremgangsmåtene [i] til iii)] omdannes, om ønsket, til et farmasøytisk akseptabelt syreadisjonssalt derav.

I det følgende omtales de forskjellige fremgangsmåtealternativer.

I fremgangsmåtealternativ i) ifølge oppfinnelsen må, når T_1 er en $-NH_2$ gruppe, T_2 være et halogenatom, fortrinnsvis klor eller brom. Når T_2 er en $-NH_2$ gruppe, kan T_1 være et halogenatom eller et annet reaktivt radikal, f.eks. alkoxy, alkylthio, alkoxysulfonfyl eller nitro.

Reaktantene kan kondenseres sammen f.eks. ved $140 - 200^\circ C$, eller de kan oppvarmes i et høytkokende organisk oppløsningsmiddel, f.eks. i cymen eller xylen. Reaksjonen kan om ønskes utføres i nærvær av en katalysator, fortrinnsvis kobberpulver, og/eller en base. Basen kan være et molart overskudd av forbindelsen inneholdende $-NH_2$ gruppen, eller en tertiær organisk base (som også kan tjene som oppløsningsmiddel) eller en uorganisk base, f.eks. kaliumcarbonat.

Oxydasjonen av allylesteren i fremgangsmåte ii) for fremstilling av β, γ -dihydroxypropylesteren kan utføres i ett eller flere trinn, f.eks. i et enkelt trinn ved oxydasjon med osmiumtetroxyd (hovedsakelig i fravær av andre oxydasjonsmidler) eller i mer enn ett trinn ved epoksidering av dobbeltbindingen med en organisk persyre og hydrolyse av epoxydet. Andre reagenser som kan anvendes for oxydasjonen innbefatter kaliumpermanganat; sølvklorat og osmiumtetroxyd; hydrogenperoxyd og osmiumtetroxyd; hydrogenperoxyd og selen dioxide og sølvjoddibenzoat (etterfulgt av et hydrolysetrinn).

Omdannelsen av et dioxalan (cyclisk acetal eller ketal) til en α -glycerylester ifølge fremgangsmåte (iii) kan utføres ved selektiv hydrolyse, fortrinnsvis i svakt surt miljø, f.eks. ved hjelp av vandig eddiksyre eller p-toluensulfonsyrehydrat i et lavtkokende oppløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, eller ved omsetning av dioxolanet med bortriklorid ved forminsket temperatur, fortrinnsvis ved ca. $-80^\circ C$, hensiktsmessig i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel, såsom metylenklorid, med påfølgende hydro-

lyse av det erholdte boratkompleks. Alternativt kan visse dioxolaner, spesielt de som dannes med aromatiske aldehyder hvor R_4 er et hydrogenatom og R_3 er en arylgruppe, spaltes til α -glycerylesteren ved hydrogenering, f.eks. ved anvendelse av palladium på trekull eller kalsiumcarbonat som katalysator. Dioxolaner dannet med benzaldehyd ($R_4 = H$, $R_3 = \text{fenyl}$) er særlig foretrukne for hydrogenolyse.

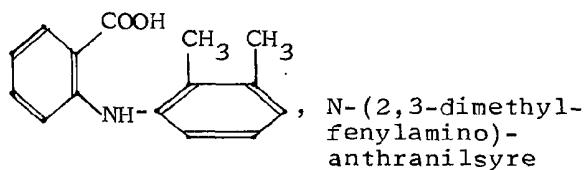
Når der ønskes fremstillet en forbindelse av formel I, og produktet er et syreaddisjonssalt av den ønskede forbindelse, kan saltet overføres til forbindelsen av formel I ved omsetning med en base. Når på den annen side produktet er en forbindelse av formel I, og der ønskes fremstillet et i farmasøytisk henseende akseptabelt syreaddisjonssalt derav, kan forbindelsen av formel I overføres til et i farmasøytisk henseende akseptabelt syreaddisjonssalt ved omsetning med en syre eller et funksjonelt derivat av en syre, fortrinnsvis med maleinsyre, salicylsyre, ravsyre, metylsulfonsyre, vinsyre, citronsyre, saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre eller fosforsyre.

Farmakologiske undersøkelser

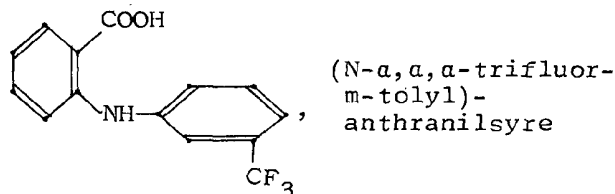
Den farmakologiske aktivitet av representative forbindelser fremstillet ifølge foreliggende fremgangsmåte er blitt sammenlignet med aktivitet av kjente forbindelser. Følgende forbindelser ble undersøkt:

Forbin- delse nr.	Forbindelse	Publikasjon
1	2-(2-methyl-3-kloranilino)- nicotinsyre	Britisk pat. 1.064.259
2	dennes α -glycerylester	
3	2-(2-methyl-3-nitroanilino)- nicotinsyre	Nederlandsk patent 66-13058
4	dennes α -glycerylester	
5	methyl mefanamat +)	Britisk pat. 1.001.354
6	methylflufenamat ++)	Merck Index 8.ed.
7	dennes α -glycerylester	
8	glafenin +++)	Thérapie, 1967, XXII
9	α -glycerylesteren av "UP74" ++++)	Thérapie, 1967, XXII

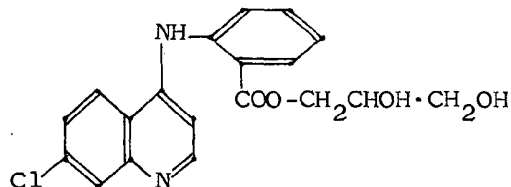
+) mefenaminsyre =



++) flufenaminsyre =



+++) glafenin =

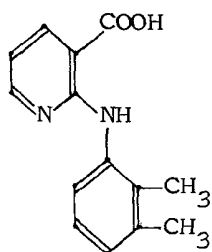


7-klor-4-[2'-(β, γ -dihydroxy-
propoxycarbonyl)-fenylamino]-
kinolin

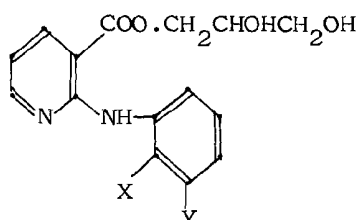
132093

7

++++) "UP74"

, 2-(2'3'-dimethylfenylamino)-
nicotinsyre

- A. En sammenligning mellom α -glyceryl-2-X-3-Y-anilinonicotina-
ter og 2-X-3-Y-anilinonicotinsyrer av formelen



i 3 dagers Carrageenin rottefottest er foretatt.

Testforbindelsene ble administrert oralt i den nedenfor an-
gitte dose til testgrupper hver bestående av 9 rotter. % ødem inhi-
bering og % tarmulcerasjon er gitt nedenfor. Antall dødsfall i hver
gruppe på 9 rotter er angitt i klamme i den fjerde kolonne.

Forbin- delse nr.	X	Y	Syre eller ester	Dose (mg/kg/dag)	% ødem inhibering	% tarmul- cerasjon
1	CH ₃	Cl	Syre	270 (5)	98	100 (sterk)
				180 (2)	84	66
				90 (-)	48	33
2	CH ₃	Cl	α -glyceryl- ester	350 (-)	69	100 (mild)
				270 (-)	52	0
				180 (-)	36	0
				90 (-)	36	0
3	CH ₃	NO ₂	Syre	180 (2)	91	100
				90 (-)	51	0
4	CH ₃	NO ₂	α -glyceryl- ester	400 (-)	61	11
				350 (-)	66	0
				180 (-)	30	0

132093

8

- B. Undersökelsen som beskrevet i punkt A ble gjentatt med det unntak at hver gruppe besto av 7 rotter.

Den relative aktivitet til forbindelsene ble beregnet på basis av mol/mol, uttrykt ved den frie syre.

<u>Forbin-</u> <u>delse nr.</u>	<u>Testforbindelse</u>	<u>Relativ</u> <u>aktivitet</u>
5	Glafenin	1,0
6	Methylmefenamat	0,04
7	α -glycerylflufenamat	1,1
8	Methylflufenamat	0,36
9	α -glycerylester av "UP74" mindre enn	0,2

- C. Den analgetiske aktivitet til flufenamsyre [(N- α,α,α -tri-fluor-m-tolyl)-anthranilsyre] og dens glycerylester ble undersøkt i smertereaksjonstest med fenyl-p-benzokinon efter én gangs oral administrering på mus.

Fremgangsmåte

Der ble benyttet den fremgangsmåte som er angitt i SIEGMUND et al. [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 - 731 (1957)]. Substanstilsetningen skjedde 30 minutter før intraperitoneal injeksjon av fenyl-p-benzokinonoppløsningen. Effekten ble bedømt efter opptreden av mangler ved den typiske abdominalbevegelse og halting i bakpoten efter "alt eller intet" prinsippet. Dyr som ikke viste noen reaksjon i løpet av 30 minutter efter benzokinoninjeksjonen, ble betraktet som beskyttet.

Flufenamsyre viste en ED_{50} på 210 mg/kg, mens den toksiske grense riktignok ble raskt nådd, og allerede ved 320 mg/kg døde 5 av 10 dyr. Flufenamsyre-glycerylester var med en ED_{50} på 168 mg/kg på molar basis 1,6 ganger mer aktiv enn flufenamsyre, og viste ved denne dosering ingen toksisk tilsynekomst.

- D. Akutt toksisitet på mus (oralt)

Den akutte toksisitet ble for flufenamsyreglycerylester på molar basis bestemt til å være 4,5 % lavere enn flufenamsyre, selv om riktignok den toksiske grense for begge substanser lå over 1000 mg/kg.

Resultatene av de sammenlignende farmakologiske forsøk viser:

- 1) De nye α -glycerylanilinonicotinater har en bedre terapeutisk indeks enn de frie syrer, fordi de er meget mindre ulcerogene, men bare litt mindre aktive.
- 2) α -glycerylflufenamat er ikke bare tydelig mer aktivt enn glafenin og α -glycerylesteren av "UP74", men også betydelig mer aktivt enn methylnmefenamat og det analoge methylflufenamat.

Fremstilling av enkelte utgangsmaterialer:

- (a) β , γ -isopropylidendioxypropyl-N-(3-trifluormethylfenyl)-anthranilat

En blanding av 15 g N-(3-trifluormethylfenyl)-anthranilsyre, 45 ml triethylamin og 9 ml kloracetonitril omrøres og oppvarmes på dampbad 1 time og et kvarter. Den erholdte reaksjonsblanding helles over i vann, og produktet frafiltreres. Det således erholdte farveløse produkt smelter ved 116 - 117°C efter omkrystallisering fra isopropylether.

En blanding av 11 g cyanomethyl-N-(3-trifluormethylfenyl)-anthranilat, 32 g 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan og 600 ml vannfritt kaliumcarbonat oppvarmes på dampbad 1 time. Den erholdte reaksjonsblanding helles over i 500 ml vann og ekstraheres med ether, hvorefter etherskiktet vaskes flere ganger med vann. Etherekstrakten tørres og inndampes, hvorved produktet fåes tilbake i form av en blekgul olje.

(b) β,γ -isopropylidendioxypropyl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat

15,7 g (0,1 mol) 2-klornicotinsyre ble blandet med 28,2 g (0,2 mol) 2-methyl-3-kloranilin. Blandingen ble omrørt og varmet opp til 120 - 130°C. (Temperaturen stiger til ca. 175 - 200°C etterhvert som reaksjonen skrider frem). Etter at reaksjonen er fullført, hvilket vises ved et fall i temperaturen, kjøles massen og tritureres i fortynnet saltsyre. Det faste stoff filtreres, vaskes med vann og omkrystalliseres fra isopropylacetat. Der erholdes 2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinsyre med smeltepunkt 233 - 235°C.

Alternativt kan forbindelsen fremstilles ved oppvarmning av 30 g ethyl 2-klornicotinat og 45,6 g 2-methyl-3-kloranilin ved 200°C i 10 minutter. Blandingen kjøles, residuet oppsamles i 100 ml varm ethanol. Etter avkjøling og filtrering fåes ethylesteren av forbindelsen med smeltepunkt 77,5 - 79°C.

30,8 g av ethylesteren oppløses i en oppløsning av 13,25 g kaliumhydroxyd i 1 liter methanol. Oppløsningen anbringes på dampbad natten over, idet methanolen tillates å fordampe. Residuet oppløses i vann, surgjøres med fortynnet saltsyre og filtreres. Herved fåes syren.

En blanding av 30 g 2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinsyre, 12,6 g kloracetonitril og 16,8 g triethylamin omrøres og oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen helles over i vann, og produktet frafiltreres, hvorved man får cyanomethyl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat med smeltepunkt 137 - 138°C.

En blanding av 6 g cyanomethyl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat, 13 g 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan og 300 mg vannfritt kaliumcarbonat omrøres og oppvarmes på et dampbad i 1 1/2 time. Den erholdte blanding behandles med vann, kjøles og filtreres, hvorved man får β,γ -isopropylidendioxypropyl 2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat med smeltepunkt 98 - 100°C.

På tilsvarende måte ble der fremstillet henholdsvis β,γ -isopropylidendioxypropyl-2-(2-methyl-3-trifluormethylanilino)-nicotinat (olje); β,γ -isopropylidendioxypropyl-2-(2,3-dikloranilino)-nicotinat, smp. 90 - 91°C; β,γ -isopropylidendioxypropyl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotin (olje) og β,γ -isopropylidendioxypropyl-2-(2-methyl-3-nitroanilino)-nicotinat, smp. 81 - 88°C.

(c) Allyl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat

Dette utgangsmateriale fremstilles ved omestring av cyanomethyl-2-(3-trifluormethylaminilino)-nicotinat med allylalkohol.

(d) 2-fenyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl-2-(3-trifluormethyl-anilino)-nicotinat

Dette utgangsmateriale fremstilles ved omestring av cyanomethyl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat med 2-fenyl-1,3-dioxolan-4-yl-methanol.

Eksempel 1

α -glyceryl-N-(3-trifluormethylfenyl)-anthranilat

En oppløsning av 12,6 g β,γ -isopropylidendioxypropyl-N-(3-trifluormethylfenyl)-anthranilat og 90 ml 75 %'s eddiksyre oppvarmes 30 minutter på dampbad. Oppløsningen helles over på is, nøytraliseres med kald fortynnet natriumhydroxydoppløsning og ekstraheres med ether, hvorefter etherskiktet fraskilles, tørres og konsentreres. Ved omkrystallisering fra benzen-hexan fåes produktet som et farveløst fast stoff med smeltepunkt 94 - 95°C.

På tilsvarende måte ble der fremstillet α -glyceryl-N-(2-methyl-3-klorfenyl)-anthranilat; sm.p. 99 - 110°C.

Eksempel 2

α -glyceryl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat

En blanding av 6,1 g β,γ -isopropylidendioxypropyl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat og 60 ml 0,5N saltsyre oppvarmes ved 55 - 60°C i 1 time. Den erholdte oppløsning helles over på is og nøytraliseres, og produktet frafiltreres og omkrystalliseres fra benzen. Herved erholdes α -glyceryl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat med smeltepunkt 113 - 114°C.

På tilsvarende måte kan man fremstille henholdsvis α -glyceryl-2-(2-methyl-3-trifluormethylanilino)-nicotinat, sm.p. 89 - 91°C; α -glyceryl-2-(2,3-dikloranilino)-nicotinat, sm.p. 128 - 129°C; α -glyceryl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat, sm.p. 99 - 100°C og α -glyceryl-2-(2-methyl-3-nitroanilino)-nicotinat, sm.p. 113-114°C.

Eksempel 3 α -glyceryl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat

Allyl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat fremstilles ved omforestering av cyanomethyl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat i allylalkohol.

En oppløsning av 0,25 mol av denne allylester i 300 ml pyridin kjøles til 5°C og behandles med en oppløsning av 69,9 g (0,284 mol) osmiumtetroxyd i 400 ml pyridin. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 24 timer, fortynnes med vann og ether og mettes med hydrogensulfid. Osmiumdioxydet frafiltreres, og den ønskede α -glycerylester isoleres på vanlig måte; sm.p. 99 - 100°C.

Eksempel 4Fremstilling av α -glyceryl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat

En oppløsning av 2,22 g 2-fenyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat i 40 ml ethanol ble behandlet med 1 g palladiumsort og hydrogen (under et trykk på 1,5 atmosfærer) ved romtemperatur inntil 2 mol hydrogen var absorbert. Katalysatoren ble frafiltrert, og filtratet ble konsentrert til et residuum. Residuet ble oppløst i methanol, og vann ble tilsatt, hvorved man fikk krystallinsk glyceryl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat, sm.p. 99 - 100°C.

Eksempel 5Fremstilling av α -glyceryl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat

En oppløsning av 2,22 g 2-fenyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat i metylenklorid ble tilsatt et overskudd av bortriklorid i metylenklorid ved -80°C (et bad av acetone og fast carbondioxyd). Blandingen fikk anta romtemperatur, ble konsentrert (i vakuum) og det erholdte residuum behandlet med methanol og derefter med vann. Ved filtrering fikk man krystallinsk α -glyceryl-2-(3-trifluormethylanilino)-nicotinat, sm.p. 99 - 100°C.

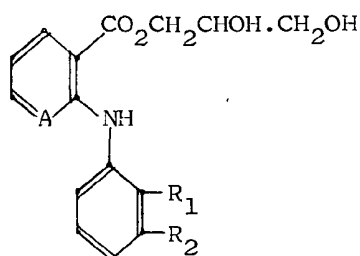
Eksempel 6 α -glyceryl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat

En blanding av 10,8 g α -glyceryl-2-amino-nicotinat, 30 g 2-klor-6-jodtoluen, 100 ml diethylenglycoldimethylether og 0,5 g vannfritt kobberacetat ble kokt under tilbakelöp 120 timer. Reaksjonsblandin

sjonsblandingen ble konsentrert i vakuum, behandlet med 0,5 N salt-syre, og ekstrahert med ether. Det sure vandige lag ble kjølet, gjort basisk, og ekstrahert med ether, og det urene produkt renses ved hjelp av omkrystallisasjon fra benzen. Sm.p. 105 - 106°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av generell formel:



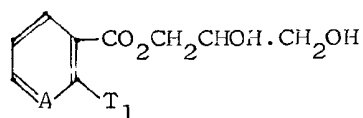
hvor A betegner et nitrogenatom eller en CH-gruppe,

R_1 betegner en lavere alkylgruppe med opp til 4 carbonatomer eller et hydrogen- eller halogenatom,

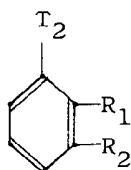
R_2 betegner en nitro- eller trifluormethylgruppe eller et halogenatom,

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene av formel I, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

- i) en forbindelse av formelen



omsettes med en forbindelse av formelen

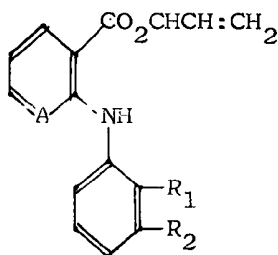


132093

14

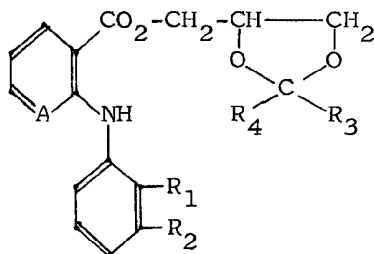
hvor A , R_1 og R_2 er som ovenfor angitt, og T_1 og T_2 betegner reaktive rester som er istand til å kondenseres under dannelse av iminobroen, idet en av T_1 og T_2 er $-NH_2$ gruppe, eller

ii) en allylester av generell formel:



hvor A , R_1 og R_2 er som ovenfor angitt, oxyderes til den tilsvarende β, γ -dihydroxypropylester, eller

iii) et dioxolan av generell formel:



hvor R_3 og R_4 , som kan være lik eller forskjellig, betegner hydrogenatomer eller alkyl, aryl eller aralkylgrupper, eller sammen danner en polymethylengruppe, og A , R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, hydrolyseres, eller reduseres når R_3 er en arylgruppe, og at en forbindelse erholdt ifølge en av fremgangsmåtene (i, ii eller iii) omdannes, om ønsket, til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 (iii), karakterisert ved at β, γ -isopropylidendioxypropyl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat hydrolyseres ved hjelp av eddiksyre til α -glyceryl-2-(2-methyl-3-kloranilino)-nicotinat.