

Mr.

Caso 8808

305518



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

a favor de
MERCK & CO. Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada
en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue.

por:
"Procedimiento para preparar una nueva halobenzamida".

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p c i ó n

Este invento se refiere en general a nuevos compues-
tos químicos, y más concretamente, a la obtención de una
nueva benzamida útil en el tratamiento de enfermedades de
las aves. Concieme sobre todo a la 2,6-dicloro-4-nitro-



30 5518

benzamida, a su método de preparación, y a su empleo como coccidiostático. También atañe a nuevos compuestos anticoccidióticos que contengan 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida como ingrediente activo.

5 La coccidiosis es una infección intestinal resultante de la invasión y destrucción de la mucosa cecal e intestinal por coccidios, protozoos parásitos del género Eimeria, y plantea un problema económico particularmente serio a la industria avícola. Existen muchos tipos de coccidiosis, según la especie de Eimeria causante, y las aves que han sobrevivido a un brote provocado por una especie son más sensibles a los ataques de otra distinta. La enfermedad se caracteriza por diarrea y hemorragia, y, si no se combate, puede ocasionar aumento escaso de peso, desnutrición, producción reducida de huevos, y muerte.

10

15

Las especies más perniciosas de coccidios son E.tenella y E.necatrix, porque producen las formas más letales de la dolencia. Ambas actúan ante todo sobre el ciego, y causan las formas cecales de coccidiosis. Las especies E.acervulina, E.maxima y E.brunetti originan una variedad intestinal de coccidiosis que igualmente suscita un grave problema al avicultor. Aunque hay en el comercio varios coccidiostáticos muy eficaces contra las formas cecales de coccidiosis, pueden ser menos activos o inactivos contra otras, como la intestinal. Según el presente invento, se ha comprobado ahora que la 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida posee una actividad sorprendentemente beneficiosa contra la variedad intestinal de coccidiosis, en particular contra la E.brunetti, y es eficaz además contra las formas cecales de esta enfermedad.

20

25

30

En consecuencia, un objeto del presente invento es proporcionar un compuesto químico nuevo útil para

2500

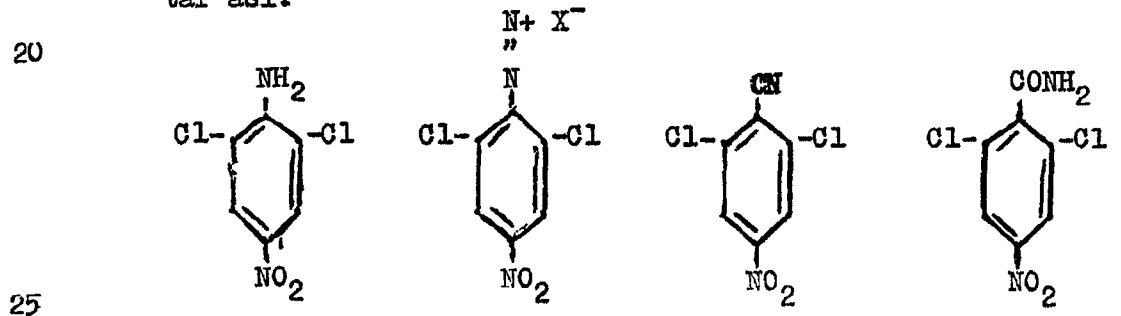


30 5518

dominar la coccidiosis, la 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida. Otro objeto del invento es proporcionar un método de preparación de tal compuesto a partir de 2,6-dicloro-4-nitroanilina. Un tercer objeto es proporcionar compuestos nuevos de utilidad como intermediarios en tales síntesis; y otro más, proporcionar composiciones nuevas que contienen 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida como ingrediente anticoccidioso activo. Otros objetos se apreciarán por la descripción siguiente del invento.

La nueva 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida se prepara según este invento a partir de 2,6-dicloro-4-nitroanilina, por un procedimiento que comprende convertir esta última en una sal 2,6-dicloro-4-nitrobenzodiazónica de un ácido inorgánico fuerte; tratar esta sal con ion de cianuro, para obtener 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo, y convertir luego el benzonitrilo en 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida, por hidrólisis.

Esta secuencia de reacciones se puede representar así:



donde X⁻ representa un anión de un ácido inorgánico energético.

En la primera fase de la síntesis, se convierte 2,6-dicloro-4-nitroanilina en la sal de diazonio tratándola con un nitrito de metal alcalino, como el de sodio o potasio, en condiciones de diazoación. Esta se efectúa poniendo

2600 

en íntimo contacto los cuerpos reaccionantes a bajas temperaturas, en presencia de un ácido inorgánico fuerte, como el sulfúrico o el clorhídrico. Sirven temperaturas de reacción de -10° a $+10^{\circ}\text{C}$, y se obtienen buenos resultados diazando en estas condiciones durante una a cinco horas.

La sal 2,6-dicloro-4-nitrobenzendiazónica así obtenida se convierte con facilidad directamente, sin aislarla, en 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo, por reacción con ión de cianuro en medio acuoso y en presencia de un catalizador adecuado. Es conveniente emplear un haluro de metal alcalino, como el de sodio o potasio, como fuente del ion de cianuro. El catalizador predilecto es cloruro de níquel, aunque se pueden emplear otras sales hidrosolubles de níquel, si se quiere. Los mejores resultados se obtienen cuando se convierte la sal de diazonio a nitrilo a un PH de 6-8, y se prefiere neutralizar la mezcla reaccionante con un hidroxido o carbonato de metal alcalino. Conviene formar 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo a temperaturas de $20-40^{\circ}\text{C}$. El producto buscado es insoluble en el medio acuoso de reacción, y se recupera y purifica bien por técnicas que conocen los expertos en la materia.

En la última fase de este procedimiento, la 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida del invento se obtiene hidrolizando 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo con un ácido inorgánico fuerte, y mejor con ácido sulfúrico. La hidrólisis deseada se realiza de modo satisfactorio a $70-100^{\circ}\text{C}$, y mejor a $80-90^{\circ}\text{C}$, durante una a tres horas.

Según el presente invento, se ha comprobado que la 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida posee propiedades beneficiosas como coccidiostático. Es útil para tratar o prevenir las formas cecal e intestinal de coccidiosis en las



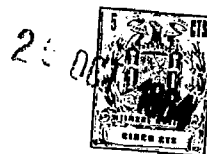
26 00

- 5 -

aves, y en particular para combatir la coccidiosis intestinal por E. brunetti.

5 Cuando se emplea contra la coccidiosis, la 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida de este invento se administra a las aves como componente del pienso o del agua de beber. Aunque la proporción de 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida necesaria para dominar bien la enfermedad varía según la gravedad de la infección y la duración del tratamiento se ha comprobado que basta aproximadamente 0,005 a 0,125% del peso del pienso, con preferencia 0,01 a 0,05%. Cuando 10 el compuesto se administra con el agua de beber, convenientemente concentraciones algo más bajas, pues las aves beben dos veces más que comen. El empleo de un principio activo en el agua de beber se hace prácticamente más útil 15 añadiendo al agua un suspensivo que facilite la distribución por igual del material insoluble en este líquido.

La 2,6-dicloro-4-benzamida se puede añadir al pienso directamente o empleando mezclas previas que contengan de un 5 a un 50% en peso del ingrediente activo. 20 Estas mezclas preliminares o suplementos del pienso, donde el anticoccidiótico esté contenido en proporciones relativamente grandes, constituyen un aspecto preferido del invento. El vehículo o diluyente para tales mezclas previas debe ser relativamente inerte, e inocuo para las 25 aves. Los diluentes preferidos tienen valor nutritivo para ellas, y son componentes normales del pienso terminado. Los diluentes de uso normal, son sólidos ingeribles, como granos secos de destilerías, harina de maíz, granzas limpias de trigo, residuos de fermentación, gluten de maíz, harina de egriros, conchas de ostras trituradas, arcilla de Attapulgas, salvado de trigo, fracciones 30



30 55 18

solubles de melazas, harina de zuros de maíz, harina de soja mondada y tostada, soja de molinería, piedra caliza machacada, farro de soja, y otros similares.

5 De conformidad con un aspecto del invento, los piensos terminados pueden consistir en 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida dispersa en composiciones nutritivas para aves, normalmente utilizadas como piensos en avicultura. Puede ser una mixtura que comprenda grano molido, proteínas animales y vegetales, concentrados de sustancias
10 minerales y vitaminas, o bien un pienso más tosco que contenga una proporción mayor de maíz seco molido, con otras sustancias nutritivas, tales como harina de pescado, gachas de aceite de soja, productos cárneos, sustancias minerales y vitaminas.

15 Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración, sin idea ninguna de limitación.

EJEMPLO 1º. 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida.

En un matraz de tres bocas y 1 litro de capacidad provisto de agitador, termómetro y baño refrigerador, se
20 ponen 275 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de refrigerar a unos 5º C, se enfrían 39 g de nitrito sódico en polvo a 0º C, y se agrega despacio una suspensión de 103 g de 2,6-dicloro-4-nitroanilina en 500ml de ácido acético, manteniendo la temperatura alrededor de 0º C. Esta
25 mezcla se tiene en agitación unas tres horas, a 5-10º C.

Se prepara una solución de 85 g de cloruro de níquel hexahidratado en 500 ml de agua, 175 g de cianuro potásico en 750 ml de agua, y 475 g de carbonato sódico en 1250 ml de agua. Esta solución se endría a unos 20º C
30 y se le añade lentamente la solución fría de diazonio anteriormente preparada. Al principio, se observa eferves-



30 5518

cencia, y al final de la adición, la temperatura de esta mezcla es de unos 35°C. Luego se agita a temperatura ambiente durante la noche, se filtra, y el precipitado se lava con agua y se seca parcialmente. Este sólido se extrae tres veces por decantación con éter caliente, y se filtra la solución etérea total. La evaporación del éter deja 94g de un sólido que funde a 120-135°C. Templando y agitando este sólido con unos 200 ml de éter, se elimina algo de color, y quedan 77 g de 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo, que funde a 138-140°C. Recristalizando en 850 ml de etanol caliente, por tratamiento con carbón vegetal activado, se obtienen 48 g del benzonitrilo, p.fus. 140-142°C. La concentración del filtrado etanólico da otros 12 g, p. fus. 140-142°C.

A 60 ml de H₂SO₄ concentrado se añaden 13 g de 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo. Esta mezcla se temple en baño de vapor, para disolverla, y se añade 1 ml de H₂SO₄ fumante. La solución se calienta dos horas en baño de vapor, y se vierte sobre hielo. El producto amarillo crudo, 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida, pesa 12,2 g y funde a 188-192°C. La extracción con 75 ml de etanol caliente da 10,4 g de 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida, p.fus. 191-192°C.

El nuevo coccidiostático de este invento, 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida, es eficaz contra los coccidios E.maxima y M.tenella a una concentración de 0,025% del peso del pienso, y contra E.acervulina y E.brunetti a razón de 0,05% y de 0,006% de dicho peso, respectivamente.

EJEMPLO 2º

Se administra a grupos de diez polluelos Leghorn blancos de dos semanas una mixtura que contiene diversas cantidades de 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida dispersa en el



plenso. Después de 24 horas a esta dieta, se inocula por vía oral cada polluelo con 100.000 oocistos esporulados de E. brunetti. A otros grupos de diez polluelos se administra una mixtura similar sin coccidiostático; se les infecta de igual modo a las 24 horas y se utilizan como testigos positivos o infectados. Otros grupos de diez polluelos reciben la mixtura sin coccidiostático, y no son infectados de coccidiosis; estos sirven como testigos normales. Las dietas se mantienen ocho días desde la fecha de la infección; y al final de este lapso, se sacrifican y pesan los polluelos. Los oocistos se recuentan mediante examen microscópico de homogenatos intestinales, y se obtiene los siguientes resultados, que se expresan en promedios.

<u>medicación</u>	<u>Conc. en la dieta (% peso)</u>	<u>Num. de polluelos</u>	<u>Aumen. de peso (%)</u>	<u>Millions oocistos por ave</u>
2,6-dicloro-4-nitrobenzamida	0.006	10	45	1.9
	0.0125	10	51	3.7
	0.025	10	101	0.5
	0.05	10	102	0.9
	0.1	10	92	0.2
Testigos infectados		30	38	5.3
Testigos normales		20	107	—

25 N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para preparar una nueva halobenzamida, especialmente 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida el cual comprende tratar 2,6-diclorobenzonitrilo con un ácido inorgánico.



260

- 9 -

3 518

5 2.- Procedimiento para preparar una nueva haloben-
zamida, especialmente 2,6-dicloro-4-nitrobenzamida, el
cual comprende tratar 2,6-dicloro-4-nitroanilina con un
nitrito de metal alcalino; tratar la sal de 2,6-dicloro-4-
nitrobencendiazonio así obtenida con ion de cianuro en
presencia de cloruro de níquel, para obtener 2,6-dicloro-
-4-nitrobenzonitrilo, e hidrolizar este benzonitrilo con
ácido inorgánico.

10 3.- Procedimiento para preparar una nueva halo-
benzamida, especialmente 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo,
el cual comprende tratar 2,6-dicloro-4-nitroanilina con un
nitrito de metal alcalino, en condiciones de diazoación,
y tratar la sal de 2,6-dicloro-4-nitrobencendiazonio así
obtenida con ion de cianuro, en presencia de cloruro de
15 níquel.

4.- Procedimiento para preparar una nueva halo-
benzamida.

Esta memoria consta de nueve páginas escritas por
una sola cara.

BARCELONA, 26 OCT. 1964

P. A.

