

341316

2 JUN 1967



341316

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: M E R C K & CO., INC.

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

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UNA SALICILANILIDA".

Prioridad: de las solicitudes de patentes estado  
unidenses No. 555.694 del 7 Junio de  
1.966, 573.474 del 19 de Agosto de -  
1.966 y 634.442 del 28 de Abril 1.967.

- - - -

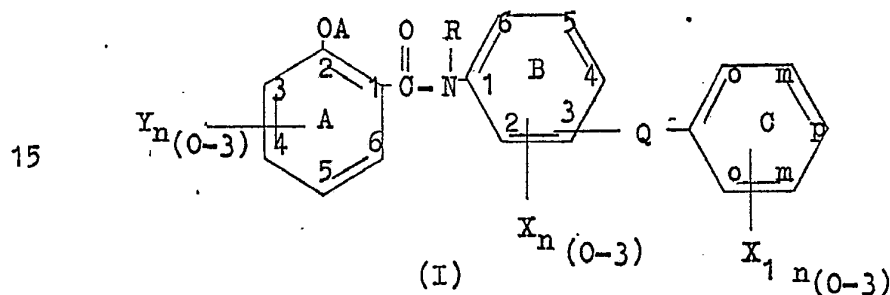
IG.



1967

1 Este invento se refiere a una nueva clase de com-  
puestos químicos descritos como salicilanilidas. Más es  
pécificamente, se refiere a nuevas salicilanilidas que  
poseen un anillo aromático en la porción anilida unido  
5 a la misma a través de 1 ó más átomos no metálicos. Ade-  
más, se refiere a nuevas salicilanilidas útiles en el  
tratamiento de enfermedades parasitarias, a métodos de  
preparación y empleo de las mismas y a composiciones que  
las contienen.

10 Las nuevas salicilanilidas del presente invento se  
describen estructuralmente de la siguiente forma:



donde A es hidrógeno o acilo; Y es halógeno, hidroxilo,  
haloalquilo como trifluormetilo, alquilo inferior como  
20 metilo, etilo, propilo, alcoxilo como metoxi, etoxi, pro-  
poxi, nitro, hidroxilo e hidrógeno; X y X<sub>1</sub> son halógeno,  
alquilo, haloalquilo, alcoxilo, nitro, ciano, alcoxilo  
halogenado, alquiltio halogenado, hidroxilo, amino, al-  
quilamino o alcancilamino; Q es oxígeno, azufre, sulfi-  
25 nilo, sulfonilo, alquilenos como metileno, etileno. y si-

341316



1 milares, alquilenoxi como metilenoxi, carbonilo y car-  
boxamida; y R es hidrógeno, alquilo inferior o el res-  
to de un ácido alcanico como ácido fórmico, acético,  
propiónico, butírico y similares, con la condición de  
5 que el anillo C está unido al anillo B en la posición  
3 ó 4 del anillo B. Hay que suponer que cuando Y, X o  
X<sub>1</sub> son iguales a O, es decir cuando n es igual a O, el  
sustituyente en el átomo de carbono es hidrógeno. Tam-  
bién caen dentro de los límites del presente invento  
10 las sales de adición con aminas o de sustitución farma-  
céuticamente aceptables del Compuesto I, como las sales  
metálicas de sodio, potasio, calcio, cobre, hierro y si-  
milares y las sales amínicas como las de piridina, pi-  
perazina, metilamina, etanolamina y similares. También  
15 se considera que las nuevas salicilanilidas de este in-  
vento pueden emplearse en combinación con otros agentes  
anatelmínticos no antagónicos conocidos, como el tiaben-  
dazol, tetramisol, compuestos orgánicos de fósforo, pi-  
perazina, fenotiazina y ciertos compuestos de antimonio o  
20 con ciertos agentes antibacterianos como sulfonamidas,  
ciertas preparaciones de penicilina, ciertos antibióticos  
y similares. El tipo de combinación a emplear depende del  
tipo y del grado de infección que se desea combatir y de  
la forma de administración.

25 Como puede observarse en la fórmula estructural an-

- 341316



JUN 1967

1     terior, los compuestos del presente invento son compues-  
tos tricíclicos en los que cada anillo contiene diversos  
sustituyentes. Aquellos compuestos en los que R es hidró-  
geno y Q es oxígeno o azufre y en los que la sustitución  
5     total en los anillos B y C es por lo menos 1 átomo de ha-  
lógeno o trifluormetilo representan una subclase preferi-  
da de compuestos del presente invento. Entre esta subcla-  
se los preferidos son aquellos compuestos en los que Q es  
oxígeno y azufre, es decir, fenoxisalicilanilidas y fenil-  
10    tiosalicilanilidas y en los que Y es halógeno, nitro o hi-  
droxilo, pero no todos los carbonos están sustituidos al  
mismo tiempo. No obstante, como se ha indicado anterior-  
mente, los compuestos en los que Q es sulfonilo, sulfini-  
lo o alquileno, es decir bencenosulfonil-bencenosulfinil-  
15    o benzil-salicilanilidas, o en los que Q es carbonilo o  
carboxamida, es decir benzoil- o benzoilamino-salicilani-  
lidas, también representan compuestos interesantes dentro  
de los límites del presente invento. El punto de unión en  
tre la porción B anillo de anilida y la porción C anillo  
20    nuclear puede ser un carbono en la posición para o meta  
con respecto al nitrógeno de la anilida, es decir en la  
posición 3 ó 4 del anillo B. La posición para es el pun-  
to de unión preferido.

25     Son ejemplos típicos de los compuestos comprendi-  
dos dentro de los límites del presente invento, donde el

**341316**



2 J

- 1 número total de sustituyentes en los anillos B y C es 0  
ó 1 los siguientes:
- 3,5-dibromo-4'-fenoxisalicilanilida
  - 3,5-dicloro-4'-fenoxisalicilanilida
  - 5 3,5-diiodo-4'-fenoxisalicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(m-trifluormetilfenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(p-metoxifenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dicloro-4'-(m-etoxifenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida
  - 10 3,5-diiodo-4'-(o-nitrofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(p-cianofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dicloro-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida
  - 15 3,5-dicloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-diiodo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(o-clorofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(o-bromofenoxi)salicilanilida
  - 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-fenoxisalicilanilida
  - 20 3,5-dicloro-4'-cloro-3'-fenoxisalicilanilida
  - 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-fenoxisalicilanilida
  - 3,5-dibromo-4'-(m-bromofenoxi)salicilanilida y
  - 3,5-dibromo-4'-(p-fluorfenoxi)salicilanilida.

Son representativos de los compuestos del presente  
25 invento donde el número total de sustituyentes en los



1967

- 1 anillos B y C es 2 los siguientes:  
3,5-dibromo-3'-trifluormetil-4'-(p-clorofenoxi)salicil-  
anilida  
3,5-dicloro-3'-trifluormetil-4'-(p-clorofenoxi)salicilani-  
5 lida  
3,5-dibromo-4'-(p-cloro-m-metilfenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-4'-(p-cloro-m-etilfenoxi)salicilanilida  
3-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
10 3,5-diyodo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-difluor-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-bromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida  
3,5-diyodo-3'-bromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida  
3,5-dicloro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
15 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(m-bromofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(o-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3',5'-dicloro-4'-fenoxisalicilanilida  
3,5,6-tribromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,3',5,6-tetracloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
20 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)-6-hidroxisali-  
cilanilida  
5-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3-bromo-5-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilani-  
25 lida

341316



- 1 3-bromo-5-nitro-3'-bromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida  
3-cloro-5-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3-bromo-5-nitro-3'-fluor-4'-(p-fluorfenoxi)salicilanilida  
3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
5 3-nitro-5-cloro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3-nitro-5-bromo-3'-bromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida  
3,5-diyodo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-2'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida y  
3,5-dibromo-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida.
- 10 Los compuestos del presente invento en los que el número total de sustituyentes en los anillos B y C es 3 ó más están representados por los siguientes ejemplos:
- 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-cloro-m-metilfenoxi)salicilanilida  
lida
- 15 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-cloro-m-butilfenoxi)salicilanilida  
lida  
3,5-dibromo-3'-metoxi-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
da
- 3,5-dibromo-3'-propoxi-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
20 lida  
3,5-dibromo-4'-(o,o,p-triclorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3',5',6'-tricloro-4'-(o,o,p-triclorofenoxi)salicilanilida
- 25 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(o,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dicloro-3'-cloro-4'-(o,p-diclorofenoxi)salicilanilida



1967

1 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
3,5-diiodo-3'-cloro-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(o,o,p-triclorofenoxi)salicilanilida

5 3,5-dibromo-3',5'-dicloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida y  
3,5-dibromo-2',5'-dicloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida.

Los compuestos anteriores constituyen una lista representativa parcial de varios compuestos fenoxi del presente invento en los que la porción fenoxi está situada en posición para con relación al átomo de nitrógeno amídico de la anilida, es decir, en la posición 4' del anillo B. Los isómeros 3' también se encuentran dentro de

15 los límites del invento y pueden ser representados por:  
3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dicloro-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dicloro-4'-bromo-3'-(p-bromofenoxi)salicilanilida  
3-bromo-5-nitro-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

20 da  
3-nitro-5-bromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
da

3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(o,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(o,o,p-triclorofenoxi)salicilanilida

25 anilida

341316



1 3,5-dibromo-4',5'-dicloro-3'-(m,p-diclorofenoxi)salicil-  
anilida

3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(m-trifluormetilfenoxi)salicil-  
anilida, y

5 3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicil-  
anilida.

Son representativos de los compuestos del presente  
invento en los que Q en la Fórmula I es distinto de oxí-  
geno los compuestos citados más arriba en los que el áto-  
mo de oxígeno de la porción fenoxi está sustituido por  
10 un átomo de azufre o por un grupo sulfinilo, sulfonilo,  
metileno, etileno, carbonilo o carboxamida, y además los  
siguientes ejemplos:

3,5-dibromo-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida

15 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida

3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida

3,5-dicloro-3'-metil-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida

3,5-dibromo-4'-(p-bromofeniltio)salicilanilida

3,5-dibromo-3'-bromo-4'-(p-bromofeniltio)salicilanilida

20 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofeniltio)salicilanilida

3,5-dicloro-3'-cloro-4'-(m-metoxi-p-clorofeniltio)salicil-  
anilida

3,5-dibromo-4'-(p-bromofenilsulfonil)salicilanilida

3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenilsulfonil)salicilani-

25 lida

341316



2 JUL '96

- 1 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenilsulfinil)salicilani-  
lida  
3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenilsulfonil)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-trifluormetil-4'-(p-nitrofenilsulfonil)sa-  
5 licilanilida  
3,5-dibromo-4'-benzoilsalicilanilida  
3,5-dicloro-3'-cloro-4'-(p-clorobenzoil)salicilanilida  
3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorobenziloxi)salicil-  
anilida  
10 3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-fluorfeniltio)salicilanilida  
3,5-dibromo-4'-(p-fluorfeniltio)salicilanilida  
3,5-dibromo-4'-(m-trifluormetilfeniltio)salicilanilida y  
similares.  
Entre los compuestos anteriores, los preferidos son:  
15 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(o,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-3'-bromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicil-  
20 anilida  
3,5-dibromo-2'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida  
3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-fluorfeniltio)salicilanilida  
3,5-dibromo-4'-(m-trifluormetilfenoxi)salicilanilida  
25 3,5-dibromo-2',5'-dicloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

341316

2 JUN



1 3,5-dibromo-4'-(p-fluorfeniltio)salicilanilida y  
3,5-dibromo-4'-(n-trifluormetilfeniltio)salicilanilida

Los compuestos del presente invento pueden prepa  
rarse por diversos procedimientos que pueden dividirse  
5 adecuadamente en tres clases: (1) se llega al producto  
final haciendo reaccionar un derivado de ácido salicí-  
lico sustituido que ha sido activado en la cadena late  
ral carboxílica con un compuesto de anilina sustituido  
en la posición 3 ó 4 con un segundo anillo aromático,  
10 estando unido dicho anillo a través de un átomo de oxí-  
geno o azufre o de un grupo sulfinilo, sulfonilo, al-  
quilenoxi, carbonilo o carboxamida, con sus-  
titución optativa de los restantes átomos de carbono de  
cada uno de los anillos aromáticos y sustitución optati  
15 va en el nitrógeno del anillo de anilina, al que nos refe-  
riremos de aquí en adelante como derivado de anilina  
sustituido; (2) se llega al producto final haciendo  
reaccionar un derivado de ácido salicílico sustituido  
con un derivado de anilina sustituido, cuyo grupo amino  
20 ha sido activado; y (3) se llega al producto final ha-  
ciendo reaccionar un derivado de ácido salicílico sus-  
tituido con un derivado de anilina sustituido en condi-  
ciones que facilitan la formación de la salicilanilida.

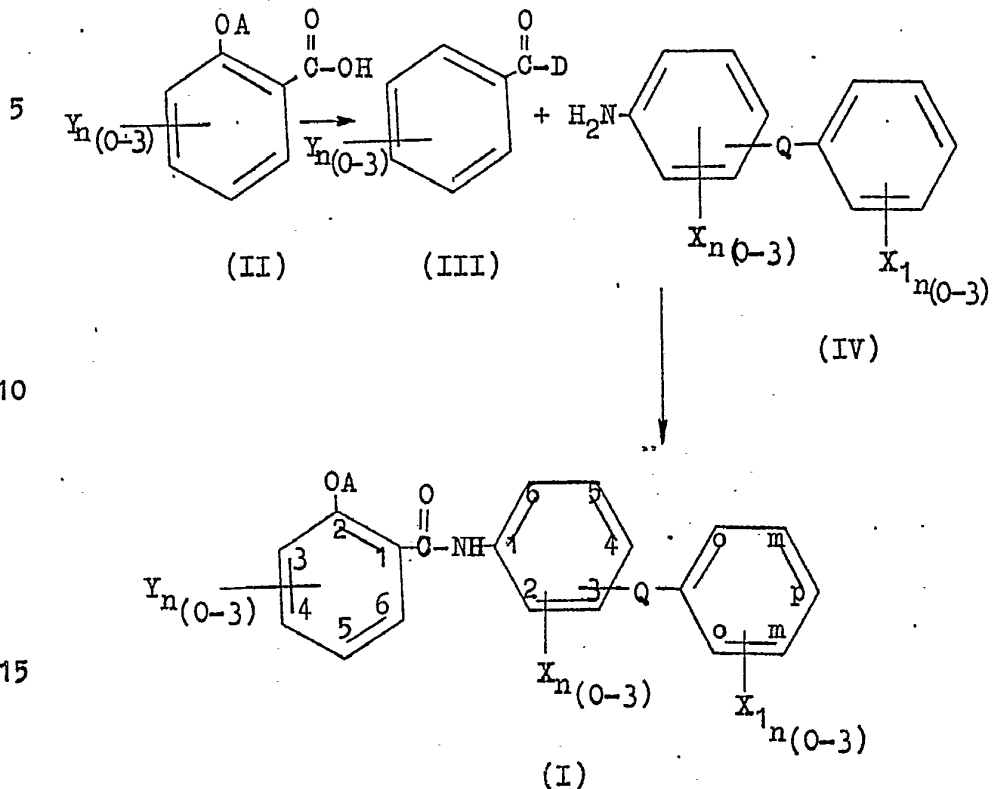
Cuando la formación de salicilanilida se consigue  
25 empleando un compuesto de ácido salicílico sustituido

341316



JUN 1967

1 activado, el esquema de reacción general puede describirse de la forma siguiente:



donde R en la Fórmula I es hidrógeno, D es un grupo activador como halógeno, o un grupo O-alquilo como metoxi, etoxi o propoxi; O-arilo como fenoxi y fenoxi sustituido; OCOO-alquilo como etilcarbonato y propilcarbonato; mercapto; hidroxilo; S-alquilo como S-metilo, S-etilo; S-arilo como S-fenilo y azido; A es hidrógeno o acilo; Y es hidroxilo, halógeno, haloalquilo, alquilo inferior, alcoxilo o nitro; X y X<sub>1</sub> son halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi-

20

25

341316



1 lo, nitro, ciano, alcoxilo halogenado, alquiltio halogena-  
do, hidroxilo, amino, alquilamino o alcancilamino; y Q es  
oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, alquileo, alqui-  
lenoxi, carbonilo o carboxamido, con la condición de que  
5 el anillo B está unido al anillo C en la posición 3 ó 4  
del anillo B.

El derivado de ácido salicílico activado puede ha-  
cerse reaccionar con un derivado de anilina apropiadamen-  
te sustituido como se indica en el esquema, en presencia  
10 de un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro o de  
un álcali como hidróxido sódico o simplemente calentando,  
según el tipo de grupo activador del derivado de ácido  
salicílico.

Cuando el grupo activador es halógeno, se puede ha-  
15 cer reaccionar en primer lugar el haluro de ácido con amo-  
niaco para formar la amida y después hacer reaccionar la  
amida con una anilina sustituida en presencia de un álca-  
li adecuado. Por el término "apropiadamente sustituido"  
se entiende que en los reactivos Compuestos II y III se  
20 encuentran presentes los sustituyentes Y, X y X<sub>1</sub> que se  
desea obtener en el producto final (Compuesto I).

Cuando el haluro de ácido se hace reaccionar direc-  
tamente con la anilina sustituida, la reacción se lleva  
a cabo en presencia de un disolvente, por intermedio del  
25 haluro de ácido formado in situ. Esto puede conseguirse

341316



JUN. 1967

1 combinando el ácido libre con la amina y de preferencia  
con una cantidad estequiométrica de un agente halogenan  
te como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloro-  
ruro de fósforo, oxilcloruro, tribromuro, pentacloruro,  
5 pentabromuro y oxalilcloruro de fósforo, tetracloruro  
de silíceo y similares. La temperatura de reacción no  
es crítica, obteniéndose resultados adecuados a tempera-  
turas comprendidas entre la temperatura ambiente y la  
de reflujo de la masa reaccionante. No obstante, se pre-  
10 fiere llevar a cabo la reacción a temperaturas elevadas  
(ya que las reacciones a la temperatura ambiente pueden  
resultar antieconómicas y lentas) y más preferiblemente  
a las temperaturas de reflujo del sistema. Como disol-  
ventes adecuados pueden emplearse compuestos aromáticos  
15 como benceno, tolueno y xileno; compuestos aromáticos  
halogenados como clorobenceno y diclorobenceno; hidrocar-  
buros halogenados como cloroformo, tetracloroetano, te-  
tracloruro de carbono y cloruro de metileno; éteres como  
dioxano, éter dietílico y dimetoxietano; y similares. Se  
20 prefieren los disolventes aromáticos halogenados, siendo  
el preferido entre todos el clorobenceno. El producto fi-  
nal se obtiene en solución y puede ser recuperado por  
filtración cuando ya se ha producido la cristalización,  
o bien puede filtrarse la mezola completa y concentrar  
25 el filtrado hasta el punto de cristalización, o también



1 mediante otras técnicas conocidas.

La reacción también puede llevarse a cabo formando en primer lugar el cloruro de ácido del derivado de ácido salicílico sustituido calentando a reflujo el ácido  
5 en un disolvente, tal como benceno, tolueno o xileno, con un agente halogenante como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o tricloruro de fósforo. A continuación se separa el disolvente antes de hacer reaccionar el haluro de ácido con la amina. Puede emplearse cualquier método  
10 adecuado, por ejemplo destilación a vacío, en particular para los disolventes de punto de ebullición más bajos. El residuo se vuelve a disolver entonces en el mismo disolvente y la solución se añade sobre una mezcla agitada de la anilina sustituida en solución alcalina empleando,  
15 por ejemplo, hidróxido sódico. La adición se lleva a cabo en general lentamente para asegurar la presencia de un exceso de álcali. Una vez completada la adición de cloruro de ácido, la mezcla de reacción se agita generalmente durante un periodo adicional de 30 a 60 minutos  
20 para asegurar una reacción completa. A continuación se neutraliza el pH de la solución o simplemente se acidula con un ácido diluido, por ejemplo ácido clorhídrico y el sólido que se separa se filtra y se purifica mediante las técnicas conocidas por los expertos.

25 Cuando el grupo activador es mercapto, alcoxilo,

341310



1 S-alquilo, S-arilo o azido, los compuestos salicílicos de partida pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente haluro de ácido con un alcoanol, alquilmercaptano, tiofenol, sulfuro de hidrógeno o mercaptida o  
5 azida de sodio, donde D es azido. Cuando el grupo activador es OCOO-alquilo o OCOO-arilo, el material de partida puede prepararse calentando el ácido libre con un haloformiato de alquilo o arilo, en presencia de una base orgánica como trietilamina o quinoleína. Cuando D es  
10 O-alquilo y O-arilo, estos ésteres pueden ser preparados por diversos procedimientos convencionales. En los casos en los que D es O-alquilo, O-arilo, S-arilo, mercapto y OCOO-alquilo, la salicilanilida puede prepararse haciendo reaccionar el derivado salicílico activado con un deriva-  
15 do de anilina sustituido en un disolvente inerte adecuado como benceno, tolueno, hexano, cloroformo, xileno y similares a temperaturas comprendidas entre 30 y 130°C o a la temperatura de reflujo del disolvente. Cuando D es OH, la reacción puede efectuarse simplemente calentando las sus-  
20 tancias reaccionantes en un disolvente adecuado como benceno o tolueno. La velocidad de reacción puede aumentarse empleando una cantidad catalítica de un ácido fuerte, como ácido 3,5-dinitrobencenosulfónico. Cuando el disolvente empleado forma un azeótropo con el agua, la reacción  
25 puede proseguirse hasta completarla destilando la mezcla



1967

1 azeotrópica. Después de separar el disolvente por desti-  
lación, en cualquier caso, el producto crudo puede puri-  
ficarse por técnicas conocidas.

5 Cuando el grupo activador es OCOO-alquilo y OCOO-  
arilo, se hace reaccionar primero el ácido salicílico susti-  
tuido de preferencia con cantidades aproximadamente equi-  
moleculares de una amina como trietilamina y un haloformi-  
ato de alquilo en un disolvente inerte, como tetrahidro-  
furano, a temperaturas comprendidas entre  $-10^{\circ}$  y  $0^{\circ}$ C. Es-  
10 ta mezcla se agita a fondo durante 30-60 minutos aproxima-  
damente, después de lo cual se añade alrededor de un equi-  
valente en moles de la anilina sustituida. La mezcla de  
reacción se deja calentar gradualmente hasta la tempera-  
tura ambiente, después de lo cual puede concentrarse has-  
15 ta pequeño volumen y el producto crudo recogido de esta  
forma puede ser purificado mediante técnicas conocidas.

20 Cuando el grupo activador es azido, la salicilani-  
lida sustituida se prepara a partir de la azida tratando  
este último compuesto con un derivado de anilina sustituf  
do en un disolvente inerte, como clorobenceno, a la tem-  
peratura ambiente. La reacción tiene lugar rápidamente,  
pero en general la mezcla se deja en reposo durante 15-  
24 horas para asegurar una reacción completa. La reacción  
también puede realizarse a temperaturas comprendidas en-  
25 tre la ambiente y  $80^{\circ}$ C, pero se prefiere la temperatura

341316



2

1 ambiente. El producto puede ser precipitado entonces mediante la adición de un disolvente como etanol y se recoge y purifica mediante técnicas conocidas.

5 Cuando el grupo activador es un radical N-alquilacilimido o N-arilacilimido, el derivado salicílico se activa haciendo reaccionar el ácido salicílico sustituido con un haluro de N-alquilacilimidilo, tal como cloruro de N-metilacetimidilo, o un haluro de N-arilacilimidilo, tal como cloruro de N-fenilacetimidilo, en un disolvente  
10 inerte como tolueno o benceno a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $10^{\circ}$ C, en proporciones aproximadamente equimoleculares. Después se calienta la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, es decir a unos  $20-30^{\circ}$ C y se añade el derivado de anilina sustituido. Las sustancias  
15 reaccionantes se dejan en reposo a la temperatura ambiente durante unos 20-50 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se calienta a unos  $80^{\circ}$ C durante 30-60 minutos. Al enfriar, el producto cristaliza en la solución mediante la adición de un alcohol como metanol o etanol  
20 y se recoge y purifica mediante técnicas conocidas por los expertos.

Otro procedimiento para la preparación de las salicilanilidas es el que consiste en hacer reaccionar un ácido salicílico sustituido con una anilina apropiadamente  
25 sustituida en fosfito de dietilo como disolvente y en

341316



JUN. 1967

1 presencia de un halofosfito de alquilo como diclorofos-  
fita de etilo, clorofosfito de dietilo, pirofosfito de  
tetraetilo, pentóxido de fósforo y fosfito de dietilo,  
o un fosfito de imidazol como N-etilenfosfito de imida-  
5 zol, o N-O-fenilenfosfito de imidazol. El fosfito de  
trietilo es un disolvente único para esta reacción. El  
derivado de anilina sustituido y el ácido salicílico  
sustituido se disuelven en fosfito de trietilo y sobre  
la solución se añade 1/2 equivalente en moles de un halo-  
10 fosfito de alquilo, un pirofosfito de alquilo, una mez-  
cla de pentóxido de fósforo y fosfito de dietilo, etc.  
y la mezcla de reacción se calienta a temperaturas ele-  
vadas, por ejemplo entre 50° y 100°C, durante 1-2 horas  
aproximadamente. A continuación la mezcla se vierte so-  
15 bre agua. En general el producto se separa de la solu-  
ción por precipitación y se recoge y purifica mediante  
las técnicas habituales.

La salicilanilida también puede prepararse hacien-  
do reaccionar un ácido salicílico apropiadamente susti-  
20 tuído con un derivado de anilina apropiadamente susti-  
tuído, en presencia de un alcoxiacetileno como etoxiacet-  
tileno o butoxiacetileno, una carbodi-imida sustituida  
como dicitclohexilcarbodi-imida, di-isopropilcarbodi-imi-  
da o un carbonildi-imidazol como N,N'-carbonildi-imidazol,  
25 en un disolvente inerte adecuado como acetato de etilo,

341316

2 JUN



1 tetrahidrofurano, dioxano o benceno. Cuando se emplea al-  
coxiacetileno, se suspenden en el disolvente cantidades  
aproximadamente equimoleculares del ácido salicílico sus-  
tituido y de la anilina sustituida y la suspensión se tra-  
5 ta con unos 3 equivalentes en moles del compuesto etoxi-  
acetileno. A continuación se calienta la mezola, general-  
mente a la temperatura de flujo del disolvente, durante  
unas 2-3 horas, después de lo cual se separan el exceso  
de alcoxiacetileno y de disolvente, habitualmente por des-  
10 tilación. El residuo se cristaliza en un disolvente o mez-  
cla de disolventes adecuados, como etanol o acetona-meta-  
nol, y se recoge y se purifica de nuevo mediante técnicas  
conocidas.

15 Cuando se emplea una carbodi-imida sustituida, en  
general se disuelven en el disolvente cantidades apro-  
ximadamente equimoleculares del ácido salicílico susti-  
tuido y del derivado de anilina sustituido y se añade  
con agitación una cantidad aproximadamente equimolecular  
de una carbodi-imida, tal como dicitolohexilcarbodi-imida;  
20 en general, la solución resultante se deja en reposo a  
la temperatura ambiente durante unas 24 horas, después  
de lo cual la reacción se calienta a 50°-60°C aproxima-  
damente y cualquier precipitado formado se separa por  
filtración. Se recoge el precipitado y generalmente el  
25 producto se separa del disolvente al enfriar. La sali-

341316



1957

1 cilanilida así formada se purifica por las técnicas habituales.

5 Cuando se emplea un carbonildi-imidazol, en general se disuelven en el disolvente cantidades aproximadamente equimoleculares del derivado de ácido salicílico sustituido y del compuesto imidazólico y se deja en reposo durante unos 30-50 minutos a la temperatura ambiente, después de lo cual se añade aproximadamente un equivalente en moles de un derivado de anilina apropiadamente sustituido.

10 La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante unos 15-20 minutos, después de lo cual se separa el disolvente a vacío. El residuo se tritura con un ácido mineral frío, como ácido clorhídrico y el producto se separa por filtración y se lava con una nueva cantidad

15 de ácido y agua. La salicilanilida así formada se purifica por recristalización en un disolvente adecuado, como benceno o tolueno.

Otro procedimiento para la preparación de las salicilanilidas sustituidas de este invento consiste en hacer reaccionar una sal metálica de un ácido salicílico

20 sustituido, por ejemplo la sal sódica o potásica, con un exceso de trióxido de azufre en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a unos 10°-25°C. A continuación se hace reaccionar el producto intermedio activado,

25 vado, generalmente en la misma solución, con una canti-

**341316**



1      dad aproximadamente equimolecular de un derivado de anili  
na apropiadamente sustituido y la mezcla de reacción se  
deja en reposo a la temperatura ambiente durante unos 20-  
50 minutos. Generalmente la dilución con agua hace que el  
5      producto precipite y entonces se separa el sólido por fil  
tración, se lava con agua y se purifica por recristalización.  
... Todavía otro procedimiento más para la preparación  
de las salicilanilidas sustituidas consiste en hacer reac  
cionar un ácido salicílico sustituido con una cantidad  
10      aproximadamente equimolecular de un 5-arilisoiazolio-3'-  
sulfonato de N-alquilo, como 5-fenilisoiazolio-3'-sulfo  
nato de N-etilo, en presencia de una cantidad equimolecu  
lar de una amina básica, como trietilamina, en un disol  
vente seco adecuado, como acetonitrilo o nitroetano. El  
15      5-arilisoiazolio-3'-sulfonato de N-alquilo se disuelve  
primero en un pequeño volumen del disolvente y se añade  
con agitación sobre la solución del derivado de ácido sa  
licílico y de amina básica, a temperaturas comprendidas  
entre 0°C y la temperatura ambiente. La mezcla se agita  
20      hasta disolución completa, después de lo cual se añade  
una cantidad aproximadamente equimolecular de una anili  
na sustituida y una amina básica disueltas en un pequeño  
volumen de disolvente, a la temperatura de reacción. La  
mezcla se agita durante 15-24 horas, después de lo cual  
25      el disolvente se separa a vacío. El residuo se tritura

341316



JUN. 1967

1 con agua; el producto crudo se separa por filtración y puede purificarse por recristalización.

Para obtener los máximos rendimientos de Compuestos I, puede ser aconsejable en algunos casos proteger  
 5 el grupo fenólico de los Compuestos II para eliminar la posibilidad de interacción entre el grupo haluro de ácido de una molécula de Compuesto II con el grupo fenólico no protegido de otra o con el del producto. Esto puede conseguirse acilando los Compuestos II antes de su uso,  
 10 utilizando de preferencia la acetilación con anhídrido acético por ejemplo.

Son ejemplos ilustrativos de derivados de ácido salicílico que pueden ser empleados los siguientes:

- ácido 3,5-dibromosalicílico
- 15 ácido 3,5-diclorosalicílico
- ácido 3,5-diiodosalicílico
- ácido 3-nitro-5-bromosalicílico
- ácido 3-bromo-5-nitro-salicílico
- ácido 3-nitrosalicílico
- 20 ácido 3-nitro-5-clorosalicílico
- ácido 3,5,6-tribromosalicílico
- ácido 3,5,6-triclorosalicílico
- ácido 3,5-dibromo-6-hidroxisalicílico
- ácido 5-nitrosalicílico
- 25 ácido 3-trifluormetil-5-bromosalicílico

341316

2 JUN



- 1 ácido o-acetil-3,5-dibromosalicílico
- ácido 5-yodo-3-nitrosalicílico
- ácido 3-trifluormetil-5-bromosalicílico
- y similares.
  
- 5 Son representativas de las aminas que pueden emplear  
se las siguientes:
  - éter 4-aminobifenílico
  - éter 4-amino-3'-trifluormetilbifenílico
  - éter 4-amino-4'-metoxibifenílico
  - 10 éter 4-amino-3'-etoxibifenílico.
  - éter 4-amino-4'-nitrobifenílico
  - éter 4-amino-2'-nitrobifenílico
  - éter 4-amino-4'-cianobifenílico
  - éter 4-amino-4'-bromobifenílico
  - 15 éter 4-amino-4'-clorobifenílico
  - éter 4-amino-2'-clorobifenílico
  - éter 4-amino-2'-bromobifenílico
  - éter 4-amino-2-clorobifenílico
  - éter 4-amino-2'-bromobifenílico
  - 20 éter 4-amino-4'-fluorbifenílico
  - éter 4-amino-3'-yodobifenílico
  - éter 4-amino-2-trifluormetil-4'-clorobifenílico
  - éter 4-amino-3'-metil-4'-clorobifenílico
  - éter 4-amino-2,4'-clorobifenílico
  - 25 éter 4-amino-2,4'-bromobifenílico

341316



JUN 1967

- 1 éter 4-amino-2-cloro-3'-bromobifenílico  
éter 4-amino-2,4'-dicloro-3'-metilbifenílico  
éter 4-amino-2,4'-dicloro-3'-propilbifenílico  
éter 4-amino-2-metoxi-3',4'-diclorobifenílico  
5 éter 4-amino-2-etoxi-3',4'-diclorobifenílico  
éter 4-amino-2,2'-dicloro-4'-metiltiobifenílico  
éter 4-amino-2',4',6'-triclorobifenílico  
éter 4-amino-2,2',4'-triclorobifenílico  
éter 4-amino-2,2',4'-tribromobifenílico  
10 éter 4-amino-2,2',4',6'-tetraclorobifenílico  
tioéter 4-amino-4'-bromobifenílico  
tioéter 4-amino-4'-nitrobifenílico  
4-amino-1-(p-bromobencenosulfonyl)benceno  
4-amino-1-(p-nitrobencenosulfonyl)benceno  
15 4-amino-1-(p-bromobencenosulfinil)benceno  
4-amino-1-(p-nitrobencenosulfinil)benceno  
4-aminobifenilcetona  
4-amino-2-cloro-1-(p-clorobenciloxi)benceno  
éter 5-amino-2,4'-diclorobifenílico  
20 tioéter 5-amino-2,4'-diclorobifenílico  
éter 5-amino-2,4'-dibromobifenílico  
éter 4-amino-3',4'-diclorobifenílico  
éter 4-amino-2,4',5'-triclorobifenílico  
sulfuro de 4-amino-4'-fluorbifenilo  
25 éter 4-amino-3,4'-diclorobifenílico

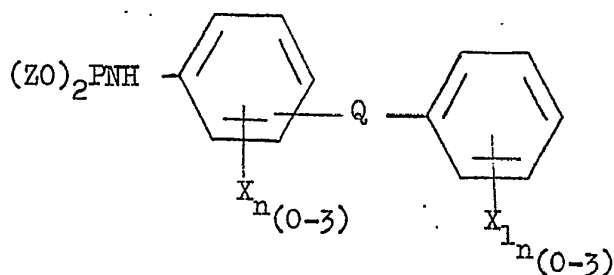
27 JUN 1952



1 sulfuro de 4-amino-3'-trifluormetilbifenilo y éter  
3-amino-3'-trifluormetilbifenílico.

Las salicilanilidas del presente invento pueden prepararse también haciendo reaccionar un derivado de  
5 anilina activado, apropiadamente sustituido, con un derivado de ácido salicílico sustituido. La activación del derivado de anilina sustituido puede conseguirse adecuadamente por reacción con pirofosfitos de alquilo, halofosfitos de dialquilo, dihalofosfitos de alquilo, dihalofosfatos de arilo, halofosfatos de dialquilo, halofosfatos de diarilo, oxiclорuro de fósforo, dihalofosfitos de alquilo, ácidos dihalogenados de fósforo, tricloruro de fósforo, 2,4-dinitrofenilcarbonato, aluminio, magnesio o tricloruro de boro, en condiciones de reacción  
10 adecuadas.

Quando la amina activada se prepara haciendo reaccionar un derivado de anilina sustituido con un pirofosfito de alquilo, por ejemplo pirofosfito de tetraetilo, o con un halofosfito de dialquilo, por ejemplo clorofosfito de dietilo, el producto intermedio activado que se  
20 forma tiene la siguiente fórmula:

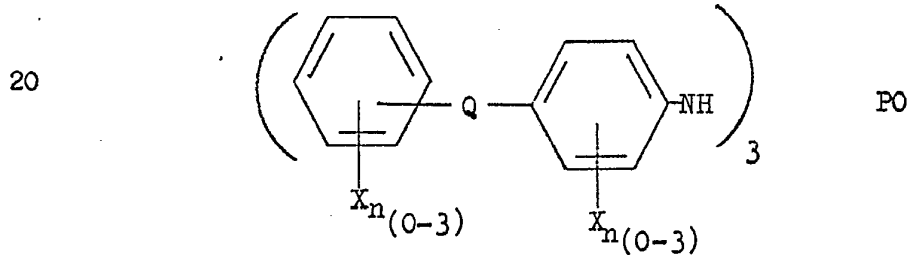




JUN. 1967

1 donde Z es hidrógeno, alquilo o arilo y Q, X y X<sub>1</sub> son los  
definidos anteriormente. En general, se disuelven cantida  
des aproximadamente equimoleculares del derivado de ani-  
lina sustituido y del pirofosfito de tetraalquilo o halo-  
5 fosfito de dialquilo en un disolvente adecuado como ben-  
ceno, éter, tolueno, clorobenceno o fosfito de dietilo y  
la solución se calienta a temperaturas comprendidas entre  
30 y 130°C, según el disolvente utilizado, durante 1-2 ho  
ras. Cuando se utiliza un halofosfito de alquilo, como  
10 clorofosfito de dietilo, para formar el derivado de amina  
activado, algunas veces es necesario utilizar una canti-  
dad equivalente de dietilamina para que se produzca la  
reacción. La salicilanilida resultante puede ser precipi-  
tada mediante adición de agua o de algún otro disolvente  
15 adecuado y se purifica por técnicas conocidas.

La anilina sustituida también puede ser activada ha-  
ciéndola reaccionar con oxicloriguro de fósforo para formar  
un producto intermedio de fórmula:



25 donde Q, X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormente. La ami-  
na se disuelve en un disolvente adecuado, tal como o-diclo



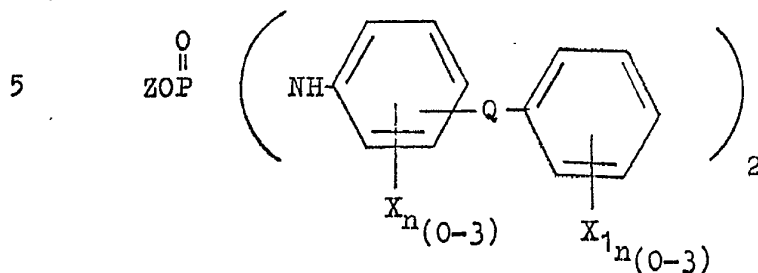
1 robenceno o queroseno y se lleva a cabo la reacción con  
1/3 equivalentes en moles aproximadamente de oxicloloruro  
de fósforo, en presencia de aproximadamente 1 equivalen-  
te en moles de una amina básica, por ejemplo trietilami-  
5 na, con enfriamiento. A continuación se agita la solución  
aproximadamente a la temperatura ambiente durante unos 20-  
60 minutos, después de lo cual se añade alrededor de 1  
equivalente en moles de un ácido salicílico sustituido y  
la solución resultante se calienta a temperaturas eleva-  
10 das, de preferencia a la temperatura de ebullición del di-  
solvente empleado, durante 3-4 horas. Los mejores resulta-  
dos se obtienen a temperaturas comprendidas entre 180-  
200°C y por esta razón se emplean generalmente disolven-  
tes inertes que hierven por encima de 180°C. Después la  
15 mezcla de reacción se enfría, se filtra y el producto pue-  
de ser precipitado generalmente por adición de un hidrocar-  
buro, tal como n-hexano. La salicilanilida cruda se puri-  
fica por técnicas conocidas.

Se produce una reacción similar cuando el derivado  
20 de anilina se activa utilizando un dihalofosfato de al-  
quilo, por ejemplo diclorofosfato de butilo o diclorofos-  
fato de metilo, o un dihalofosfato de arilo, por ejemplo  
diclorofosfato de fenilo. También pueden emplearse halo-  
fosfatos de dialquilo, como clorofosfato de dibutilo, y  
25 halofosfatos de diarilo, como clorofosfato de dibencilo.

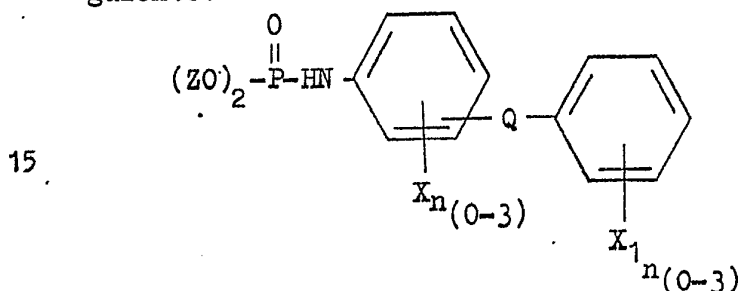
341316



1 Cuando se emplea como agente activador un dihalofosfato de alquilo o de arilo, el producto intermedio formado tiene la siguiente fórmula:



donde Z, Q, X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormente. Cuando se emplea un halofosfato de dialquilo o de diarilo, se forma un producto intermedio que tiene la fórmula siguiente:



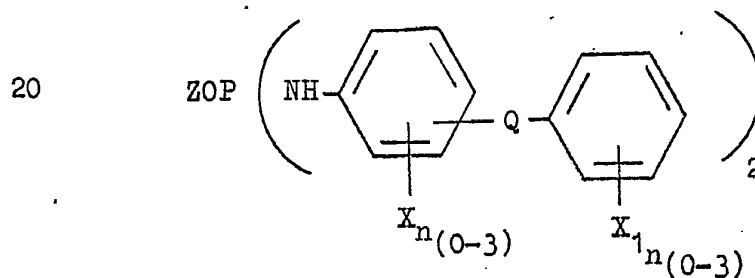
donde Z, Q, X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormente. En cualquier caso, el derivado de anilina sustituido se disuelve en un disolvente adecuado, como o-diclorobenceno o queroseno y se trata simultáneamente con cantidades aproximadamente equimoleculares de una amina básica, como trietilamina y del halofosfato o dihalofosfato de alquilo o de arilo. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre 0° y 15°C, pero el in-

341316



1 tervalo preferido es de 0° a 5°C. La temperatura de la  
mezcla se eleva gradualmente hasta la temperatura ambien  
te y después se deja la mezcla en reposo durante unas  
2-3 horas antes de añadir el derivado de ácido salicílico  
5 sustituido, se calienta la mezcla de reacción durante  
4-5 horas aproximadamente a unos 180°C o a la temperatu  
ra de reflujo del disolvente y después se separa este úl  
timo a vacío. En general, la salicilanilida formada pue  
de obtenerse por dilución con un disolvente adecuado, co  
10 mo benceno o tolueno y se recoge y purifica mediante téc  
nicas conocidas.

El derivado de anilina sustituido también puede  
ser activado por reacción con un ácido de fósforo dihalo  
genado, por ejemplo un ácido de fósforo diclorado, o un  
15 dihalofosfito de alquilo, como diclorofosfito de n-butilo  
o diclorofosfito de etilo. Cuando se emplean estos reac  
tivos para formar la amina activada, el producto interme  
dio formado tiene la fórmula:



25 donde Z, Q, X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormente. Cuan  
do se emplea un dihalofosfito de alquilo o un ácido de



1967

1 fósforo dihalogenado para activar la amina, se disuelven  
cantidades aproximadamente equimoleculares del derivado  
de anilina sustituido y del dihalofosfito de alquilo o  
del ácido de fósforo dihalogenado en un disolvente ade-  
5 cuado, como o-diclorobenceno, benceno o queroseno y la  
solución se agita en presencia de 2 equivalentes en mo-  
les aproximadamente de una amina básica, por ejemplo trie-  
tilamina, a la temperatura ambiente, durante unas 2-3 ho-  
ras. A continuación se enfría la mezcla de reacción a  
10 unos 5-10°C. El hidroháluro de amina precipitado se sepa-  
ra por filtración y el imidofosfito intermedio se trata  
con 1 equivalente en moles aproximadamente de un deriva-  
do de ácido salicílico sustituido. La mezcla se calienta  
a temperaturas comprendidas entre 50° y 180°C, según el  
15 punto de ebullición del disolvente utilizado en particu-  
lar, durante unas 4-6 horas. La solución se enfría enton-  
ces, se separa el producto por filtración y se recrista-  
liza mediante técnicas conocidas. La reacción también  
puede realizarse en ausencia de amina básica, haciendo  
20 reaccionar el derivado de anilina sustituido con 1/2  
equivalente en moles aproximadamente del dihalofosfito  
de alquilo, a la temperatura de un baño de hielo. Una  
vez completada la adición del dihalofosfito de alquilo,  
la solución se calienta a reflujo hasta que cesa el des-  
25 prendimiento de haluro de hidrógeno gaseoso. Esto requiere

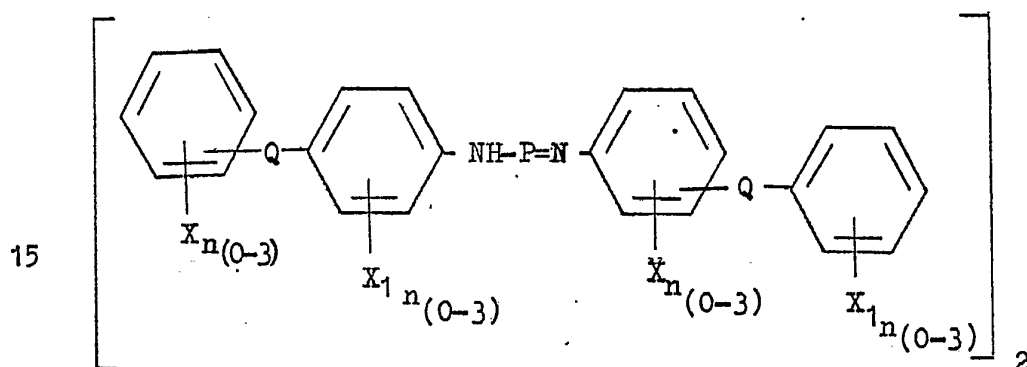
341316



2

1 re generalmente de 2 a 4 horas. A continuación se añade  
el derivado de ácido salicílico sustituido y se conti-  
núa calentando a reflujo durante 4-5 horas más. Después  
de concentrar la solución por eliminación del disolvente,  
5 la salicilanilida puede ser cristalizada generalmente por  
trituration por un hidrocarburo como n-hexano y se purifi-  
ca por recristalización.

Quando se emplea tricloruro de fósforo para acti-  
var el derivado de anilina sustituido, el producto inter-  
10 medio activado tiene la siguiente fórmula:



donde Q, X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormente. La ami-  
na activada se forma tratando la anilina sustituida apro-  
20 ximadamente con 1-2 equivalentes en moles de tricloruro  
de fósforo en un disolvente inerte adecuado como tolueno,  
diglima, dioxano u o-diclorobenceno a la temperatura am-  
biente. Después de dejar en reposo durante unos 10-20 mi-  
nutos, la mezcla de reacción se calienta a temperaturas  
25 comprendidas entre 25° y 140°C, según la temperatura de

341316



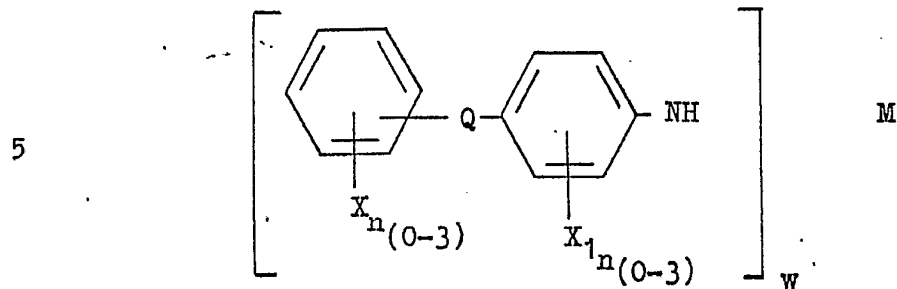
1 reflujo del disolvente empleado. Durante el reflujo se se  
para el cloruro de hidrógeno desprendido y esto requiere  
generalmente de 4 a 6 horas o más, según la temperatura  
utilizada. A continuación se lleva la solución a la tempe  
5 ratura ambiente, se separa el sólido residual por filtra  
ción y el producto intermedio de fosforazo crudo puede re  
cogerse por separación del disolvente a vacío. Alternati  
vamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de  
una amina básica, como trietilamina, o quinoleína, para  
10 absorber el haluro de hidrógeno formado durante la reac  
ción. Este método tiene la ventaja de que la reacción es  
más completa y de reducir el intervalo de temperaturas de  
reacción a unos  $10^{\circ}$ - $25^{\circ}$ C. El producto intermedio crudo se  
redisuelve después, generalmente en el mismo disolvente,  
15 junto con unos 2 equivalentes en moles de un derivado de  
ácido salicílico sustituido. Esta mezcla se calienta a  
temperaturas comprendidas entre  $80$ - $140^{\circ}$ C durante unas  
2-3 horas, después de lo cual se filtra y se concentra a  
pequeño volumen. La salicilanilida cruda generalmente  
20 cristaliza al enfriar y se recoge y purifica mediante téc  
nicas conocidas.

Un método adicional para activar el derivado de ani  
lina sustituido consiste en la reacción con un metal, co  
mo aluminio o magnesio, en un disolvente adecuado, como  
25 éter difenílico, o-clorobenceno, clorobenceno, tolueno o

341316



1 xileno. El producto intermedio activado que se forma tie-  
ne la fórmula siguiente:



donde M es aluminio o magnesio, W es 2 ó 3 y Q, X y X<sub>1</sub>  
son los definidos anteriormente. Para formar la amina ac-  
10 tivada primero se hace reaccionar el derivado de anilina  
sustituído con aproximadamente 1/3 equivalentes en moles  
del metal, cuando M es aluminio, preferiblemente en forma  
finamente dividida, en un disolvente como éter difenílico  
u o-diclorobenceno, a temperaturas comprendidas entre  
15 150-180°C, hasta que el metal se ha consumido prácticamen-  
te. Es preferible realizar esta reacción en atmósfera de  
nitrógeno, aunque no es una condición absolutamente nece-  
saria. La mezcla se suspende después en un disolvente, co-  
mo clorobenceno y se añade con agitación alrededor de 1/3  
20 equivalentes en moles de un ácido salicílico sustituido.  
Generalmente esta operación es exotérmica y en tales ca-  
sos se deja que la reacción prosiga hasta que comienza a  
ceder. En este momento la mezcla se calienta a reflujo  
durante 1-2 horas aproximadamente, después de lo cual se  
25 enfría, se filtra y se lava el filtrado con un ácido mine

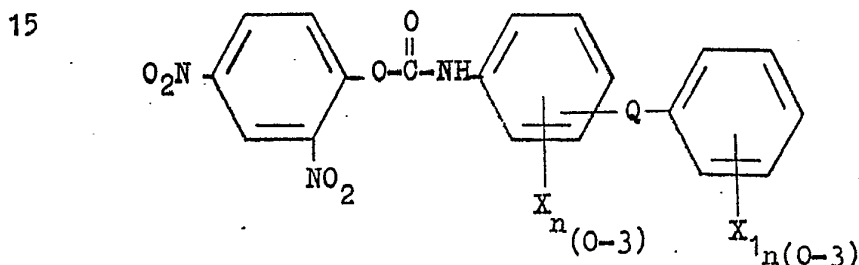
341316



U.S. 1967

1 ral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, para  
eliminar los residuos básicos. A continuación se concentra  
la solución a pequeño volumen, se filtra y se lava  
con un hidrocarburo, tal como nafta de petróleo. El resi-  
5 duo se disuelve después en un disolvente adecuado como  
benceno o tolueno, se filtra y se enfría a la temperatu-  
ra ambiente. En general, se puede cristalizar la salicil-  
anilida mediante adición de un hidrocarburo como nafta  
de petróleo y se purifica por técnicas conocidas.

10 Todavía otro método de activar el derivado de ani-  
lina sustituido consiste en hacer reaccionar la amina  
con un carbonato de bis-arilo sustituido tal como carbo-  
nato de bis-2,4'-dinitrofenilo, para formar un carbamato  
activado intermedio de fórmula:



20 donde Q, X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormente. En gene-  
ral, se hacen reaccionar el carbonato de bis-arilo y el  
derivado de anilina sustituido en un disolvente adecuado,  
por ejemplo acetato de etilo, en cantidades aproximadamen-  
te equimoleculares, a la temperatura ambiente, durante  
25 unas 3-4 horas. El carbamato intermedio puede precipitar-

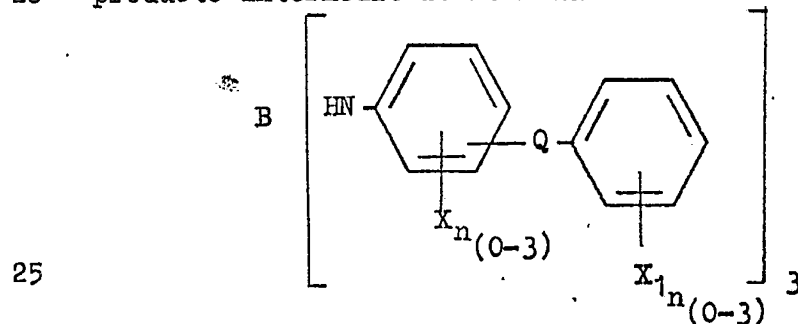
341316

2



1 se después mediante adición de un hidrocarburo como éter  
 de petróleo y se recoge por filtración. A continuación  
 el carbamato se mezcla con un equivalente en moles de un  
 derivado de ácido salicílico sustituido y la mezcla se  
 5 calienta a unos 115-125°C, durante 30-60 minutos aproxi-  
 madamente. La masa fundida se disuelve en un disolvente  
 adecuado, como acetona y en general puede cristalizarse  
 mediante adición de un alcohol, como etanol o metanol.  
 Alternativamente, la reacción de la amina puede llevarse  
 10 a cabo en un disolvente como piridina o mezclas de piri-  
 dina y otros disolventes, por ejemplo piridina-clorofor-  
 mo. Cuando se lleva a cabo en solución, la reacción trans  
 corre a la temperatura ambiente. Una vez completada la  
 reacción, se separa el disolvente y el residuo se crista  
 15 liza en la forma antes descrita o mediante las técnicas  
 habituales conocidas.

Todavía otro método de preparación de una amina ac-  
 tivada intermedia implica la reacción de un derivado de  
 anilina sustituido con tricloruro de boro para formar un  
 20 producto intermedio de fórmula:





JUN 1967

1 donde B es boro y Q, X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormen-  
te. En general, se disuelve el derivado de anilina susti-  
tuído en un disolvente adecuado, como benceno, éter o xi-  
leno, con 1 equivalente en moles aproximadamente de una  
5 amina básica, tal como trietilamina o quinoleína, a unos  
0-5°C. Sobre esta solución se añaden 1/3 equivalentes en  
moles de tricloruro de boro y se deja que la temperatura  
de la solución aumente gradualmente hasta llegar a la am-  
biente. Después de permanecer a la temperatura ambiente  
10 durante unos 20-60 minutos, el aminoborano intermedio pue-  
de ser precipitado mediante adición de un hidrocarburo co-  
mo éter de petróleo y se recoge por filtración. Se calien-  
tan a reflujo durante unas 10-15 horas unas cantidades  
aproximadamente equimoleculares del aminoborano y de un  
15 ácido salicílico sustituido en un disolvente adecuado,  
como benceno o xileno. A continuación se enfría la mezcla  
de reacción a unos 40-50°C, se lava con un ácido mineral  
diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido y después  
con agua. La solución se concentra a pequeño volumen y  
20 generalmente el producto cristaliza a la temperatura am-  
biente. La purificación de la salicilanilida se consigue  
por recristalización en un disolvente adecuado, tal como  
benceno o tolueno.

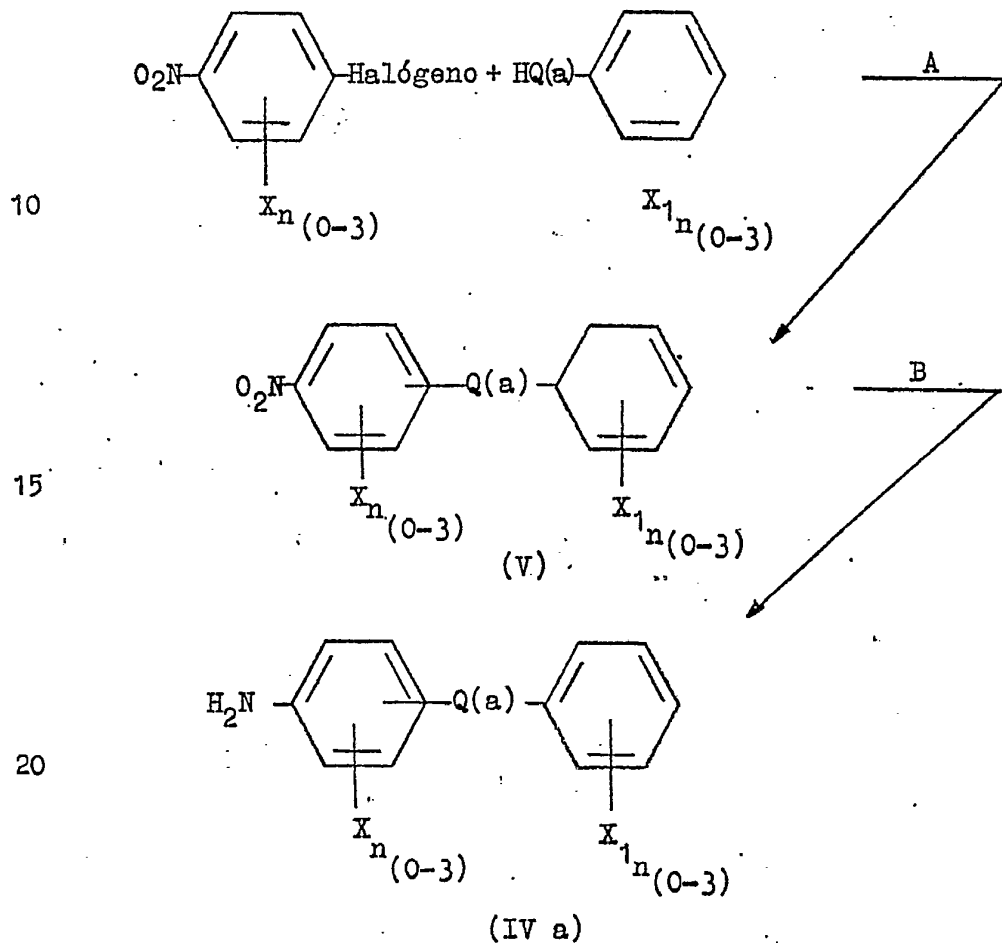
Los reactivos amínicos de Fórmula IV donde Q es  
25 S u O y en los que el grupo fenoxi o feniltio está en po-



2 Jul 1957

1 sición para con respecto al átomo de nitrógeno amínico  
(estos compuestos se designarán de aquí en adelante Com  
puestos IV-a) se preparan mediante una serie de reaccio-  
nes descritas en el siguiente esquema de reacción:

5



25 donde X y X<sub>1</sub> son los definidos anteriormente y Q(a) es  
un átomo de oxígeno o azufre.

341316



2 JUN 1967

1           Como puede verse en el esquema anterior, el proce-  
dimiento para producir los Compuestos IV(a) implica la  
condensación, en la etapa A, de un p-halónitrobenceno  
apropiadamente sustituido con fenol o tiofenol apropia-  
5           damente sustituidos. El producto de condensación es un  
éter difenílico o un tioéter difenílico (también llamado  
sulfuro de difenilo) que después se reduce, en la etapa  
B, para convertir el grupo nitro del mismo en un grupo  
amino. Se observará que el grupo fenoxi o feniltio de  
10          los Compuestos IV(a) está colocado en posición para con  
respecto al átomo de nitrógeno del grupo amino. Cuando  
se utilizan estos compuestos en la preparación de los Com-  
puestos I darán lugar al denominado anteriormente isóme-  
ro 4'. Cuando se desea obtener Q en posición meta con  
15          respecto al grupo amino en los Compuestos IV, se consi-  
gue eficazmente este resultado mediante una modificación  
del procedimiento anterior, descrito más específicamente  
a continuación.

20           En particular, la etapa A del procedimiento ante-  
rior implica la reacción del p-halónitrobenceno con el  
fenol o tiofenol en una reacción en estado fundido. La fusión  
propriadamente dicha requiere calentar las sustancias reac-  
cionantes hasta el estado fundido, optativamente en pre-  
sencia de un catalizador como cobre metálico, cloruro  
25          cuproso, cloruro cúprico y similares. La reacción debe



1 llevarse a cabo en presencia de una base como hidróxido  
potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico, metóxido só-  
dico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato  
5 potásico, bicarbonato sódico o similares. Si se desea  
pueden emplearse disolventes y se obtienen resultados  
adecuados con dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo,  
éter bifenílico, etanol, metanol y similares. Una tem-  
peratura adecuada para una reacción en estado fundido o  
en solución es la comprendida entre 25° y 300°C. El pro-  
10 ducto nitrodifenílico de la reacción se obtiene en forma  
sólida y puede ser recristalizado siguiendo técnicas bien  
conocidas.

La etapa B en la preparación de los Compuestos IV(a)  
implica la reducción de los compuestos nitrodifenílicos  
15 de la etapa A (Compuesto V) para convertir el grupo nitro  
de los mismos en un grupo amino. Puede emplearse cualquier  
sistema capaz de reducir los grupos nitro, siempre que se  
tenga en cuenta que el resto de la molécula debe permane-  
cer intacto. Por ejemplo, pueden emplearse reducciones ca-  
20 talíticas utilizando hidrógeno y níquel Raney o platino.  
También pueden emplearse reducciones químicas utilizando  
metales como hierro o cinc en presencia de ácidos. Se pre-  
fieren las hidrogenaciones catalíticas, que se realizan  
adecuadamente a la temperatura ambiente y a una presión  
25 de hidrógeno comprendida entre 20 y 100 psig (1,4 y 7,0



2 JUN 1967

1 kg/cm<sup>2</sup>) aproximadamente. Cuando cualquiera de los grupos X  
o X<sub>1</sub> son grupos reducibles, como nitro o ciano por ejemplo,  
puede conseguirse la reducción selectiva del grupo deseado  
mediante técnicas conocidas, como por ejemplo empleando so-  
5 lamente un equivalente de hidrógeno o utilizando agentes re-  
ductores débiles como sulfuro de hidrógeno o sales del mis-  
mo.

Para obtener los Compuestos IV en los que el punto  
de unión de Q está en posición meta con respecto al grupo  
10 amino, se someten los Compuestos IV(a) a una serie de reac-  
ciones, cuyo efecto es introducir un grupo amino, o un gru-  
po que pueda convertirse en grupo amino, en la posición  
apropiada. En general, esto se consigue bloqueando el gru-  
po amino del Compuesto IV(a) con un grupo acilo utilizando,  
15 por ejemplo, anhídrido acético, nitrando el compuesto con  
un sistema nitrante adecuado, por ejemplo un sistema a ba-  
se de anhídrido acético y ácido nítrico, separando después  
el grupo acilo, por ejemplo por hidrólisis con hidróxido  
sódico, hidróxido potásico o similares, diazotando después  
20 la amina libre y eliminando por reducción el grupo diazo  
resultante, todo ello según métodos conocidos en la técni-  
ca. El grupo nitro recién introducido se reduce después a  
grupo amino en la forma descrita en la etapa B anterior y  
queda entonces disponible para reaccionar con el Compues-  
25 to III de ácido salicílico.

341316



- 2.00

1            Para obtener Compuestos I en los que Q es sulfini-  
lo o sulfonilo, se oxidan los Compuestos V o los Compues-  
tos I en los que Q es azufre mediante métodos conocidos  
en la técnica, para convertir los sulfuros en grupos sul-  
5    finilo o sulfonilo, por ejemplo utilizando peróxido de hi-  
drógeno, ácido crómico, permanganato potásico o similares.  
Los Compuestos IV en los que Q es alquilenoxi se obtienen  
convirtiendo primero un fenilalcanol (sustituído) apropiada-  
mente sustituido en la sal de metal alcalino del mismo,  
10    utilizando por ejemplo un metal alcalino como sodio, o un  
hidruro del mismo, haciendo reaccionar la sal con el halo-  
nitrobenceno de la etapa A anterior, preferiblemente a la  
temperatura ambiente y después procediendo en la forma des-  
crita en la etapa B hasta llegar a la amina (Compuesto IV).  
15    Los Compuestos I se preparan entonces por condensación con  
el Compuesto III de ácido salicílico como se ha indicado  
anteriormente.

          Los Compuestos IV en los que Q es carbonilo son com-  
puestos asequibles en general y pueden prepararse utilizan-  
20    do procedimientos análogos a los descritos en la bibliogra-  
fía para la preparación de 4-aminobenzofenona, por ejemplo.  
Los Compuestos IV en los que Q es carboxamido se preparan  
haciendo reaccionar un haluro de ácido de un ácido nitroben-  
zoico apropiadamente sustituido con una anilina apropiada-  
25    mente sustituida, en las mismas condiciones generales dadas



JUN. 1967

1 para la formación de Compuestos I para formar la amida. En-  
tonces queda dispuesta la amida para reaccionar con los Com-  
puestos III de ácido salicílico y producir los Compuestos I.  
Los Compuestos I en los que R es alquilo se obtienen selec-  
5 cionando los materiales de partida respectivos para la se-  
cuencia de reacción seguida en la preparación de los Compues-  
tos IV(a). Los Compuestos I en los que R es un resto de áci-  
do alcanico se obtienen haciendo reaccionar los Compuestos  
I en los que R es hidrógeno con un ácido alcanico halogena-  
10 do, como los ácidos cloroacético, cloropropiónico, bromobu-  
tírico y similares o eligiendo los materiales de partida apro-  
piados para la formación de los Compuestos IV(a).

Los Compuestos del presente invento tienen utilidad  
en el campo de la terapia animal. Son antihelmínticos efica-  
15 ces y son especialmente efectivos contra la lombriz del hí-  
gado, madura y sin madurar de las especies Fasciola gigantica  
y Fasciola hepatica, que son las lombrices comunes del hí-  
gado en el ganado lanar y bovino. Muchos de los compuestos  
del invento también poseen actividad contra los nematodos  
20 y particularmente contra el Haemonchus contortus del corde-  
ro y algunos de los compuestos presentan una marcada activi-  
dad contra los ascáridos migrantes del cerdo. Esto se cumple  
especialmente en el caso de los compuestos en los que Y es  
nitro. Por ejemplo, la actividad antiascárida de la 3-nitro-  
25 5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida en las fa

2 JUN 1961



1 ses migratorias del Ascaris suum en el cerdo se traduce  
en una marcada reducción de la patología de los pulmones  
y en el número de larvas que llegan a los pulmones duran-  
te la etapa inicial de la infección. Para un tratamiento  
5 eficaz, deben emplearse ciertos niveles de dosificación,  
que dependen del compuesto empleado, del tipo de animal a  
tratar y del helminto particular que se está combatiendo.  
En general, se consigue una buena eficacia contra la lom-  
briz cuando el compuesto se administra en una sola dosis,  
10 a razón de 1 a 300 mg/kg de peso del cuerpo del animal  
aproximadamente y, de preferencia, entre unos 2 y unos 50  
mg/kg de peso del cuerpo del animal.

Los compuestos de este invento pueden ser adminis-  
trados de diversas formas, según el animal particular de  
15 que se trate, el tipo de tratamiento antihelmíntico normal-  
mente aplicado a dicho animal, los materiales empleados y  
los helmintos particulares que se están combatiendo. Es pre-  
ferible administrarlos en una sola dosis eficaz por vía  
oral o parenteral, preferiblemente por vía oral, en el mo-  
20 mento en que aparece o se sospecha la infección de lombri-  
ces o nematodos. Los compuestos pueden ser empleados solos  
o en combinación con otros antihelmínticos, parasiticidas  
o antibacterianos.

En general, se emplean composiciones que contienen  
25 el compuesto antihelmíntico activo, variando las cantidades

341316



JUN 1967

1 de ingrediente antihelmíntico en la composición, así como  
las de los restantes constituyentes, de acuerdo con el tipo de  
tratamiento a seguir, con el animal huésped y con la enfermedad  
parasitaria particular que se está tratando. En general,  
5 sin embargo, son adecuadas las composiciones que contienen  
un porcentaje total en peso de compuesto o compuestos ac-  
tivos comprendido entre 0,001 y 95 %, siendo el resto cual-  
quier excipiente o vehículo adecuado. Además, las composi-  
ciones deben contener compuesto activo suficiente para pro-  
10 porcionar una dosis eficaz para el tratamiento adecuado de  
la enfermedad parasitaria.

Pueden emplearse diversas formas de tratamiento y  
cada una de ellas determina hasta cierto punto la natura-  
leza general de la composición. Por ejemplo, los compues-  
15 tos antihelmínticos pueden ser administrados a los animales  
domésticos en una sola unidad de dosificación oral, como  
tabletas, píldoras, cápsulas o purgas; en forma de base lí-  
quida oleosa adecuada para la administración por vía pa-  
renteral o formuladas como mezcla previa alimenticia para  
20 ser mezclada más tarde con el pienso del animal.

Cuando las composiciones van a tener la forma de  
unidades de dosificación sólidas, por ejemplo tabletas, cáp-  
sulas o píldoras, los ingredientes distintos de los compues-  
tos activos pueden ser cualquier vehículo farmacéuticamente  
25 aceptable adecuado para la preparación de tales formas, pre-



1 feriblemente materiales adecuados como sustancias nutriti-  
vas, por ejemplo almidón, lactosa, talco, estearato magné-  
sico, gomas vegetales y similares. Además, cuando se emplean  
cápsulas, el compuesto activo puede emplearse prácticamente  
5 sin diluir, siendo el único material extraño el de la pro-  
pia envoltura de la cápsula que puede ser gelatina dura o  
blanda o cualquier otro material de encapsulado farmacéutica-  
mente aceptable. Cuando la unidad de dosificación se va a  
administrar por vía parenteral, el material activo se mez-  
10 cla adecuadamente con un vehículo oleoso aceptable, prefe-  
riblemente de la variedad de aceites vegetales, por ejemplo  
aceite de cacahuet, aceite de algodón y similares. En todas  
estas formas, es decir, en tabletas, píldoras, cápsulas y  
formulaciones oleosas, el compuesto activo constituye, de  
15 preferencia, del 5 al 80 % en peso, aproximadamente, de la  
composición total.

Quando la unidad de dosificación se encuentra en for-  
ma de purga, los agentes antihelmínticos pueden mezclarse  
con agentes que favorezcan la suspensión posterior del com-  
20 puesto activo en agua, tales como bentonita, arcillas, al-  
midones solubles en agua, derivados de celulosa, gomas,  
agentes superficialmente activos y similares, para formar  
una composición seca de purga que se añade al agua inmedia-  
tamente antes de su empleo. En la formulación de purga pre-  
25 via, pueden emplearse, además del agente de suspensión,



Jul. 1967

1 otros ingredientes como preservativos, compuestos antiespu-  
mantes y similares. Este producto seco puede contener has-  
ta el 95 % en peso de compuesto activo, siendo el resto ex-  
cipientes. De preferencia, la composición sólida contiene  
5 del 30 al 95 % en peso del compuesto activo. Debe añadirse  
suficiente agua al producto sólido para conseguir el nivel  
de dosificación adecuado con una cantidad de líquido conve-  
niente para una sola dosis por vía oral. La medida comúnmen-  
te utilizada en la práctica es 1 onza líquida de material  
10 (31 g) y por lo tanto 1 onza líquida de material debe con-  
tener suficiente compuesto antihelmíntico para proporcionar  
la dosis eficaz. Las formulaciones líquidas para purga que  
contienen del 10 al 30 % en peso, aproximadamente, de ingre-  
dientes secos serán adecuadas en general, siendo la propor-  
15 ción preferida la comprendida entre 15 y 50 % en peso.

Cuando las composiciones se van a utilizar como pien-  
sos, como suplementos nutritivos o como mezclas previas  
alimenticias, se mezclarán con ingredientes adecuados de  
una ración nutritiva del animal. Los excipientes sólidos  
20 ingeribles por vía oral normalmente utilizados para tales  
fines, como granos secos de destilerías, harina de maíz,  
harina de cítricos, residuos de fermentación, conchas de  
ostras molidas, atapulgita, salvado de trigo, productos  
solubles de las melazas, harina de tusas de maíz, sustan-  
25 cias vegetales comestibles, harina de soja descascarillada

341316



Jun. 1967

1 tostada, pienso de soja, micelios antibióticos, sémola de  
soja, cal machacada y similares son todos adecuados. Los  
compuestos activos se dispersan íntimamente o se mezclan  
con el excipiente inerte sólido por métodos tales como mo-  
5 lienda, agitación o volteo. Seleccionando los diluyentes  
adecuados y variando la proporción de excipiente a ingre-  
diente activo, pueden prepararse composiciones de cual-  
quier concentración deseada. Son particularmente adecua-  
das para la adición a los piensos las formulaciones que  
10 constituyen suplementos alimenticios y que contienen del  
10 al 30 % en peso, aproximadamente, de ingrediente acti-  
vo. El compuesto activo se dispersa normalmente o se mez-  
cla uniformemente en el diluyente, pero en algunos casos  
puede ser adsorbido en el excipiente.

15 Estos suplementos se añaden al pienso animal termi-  
nado en cantidades adecuadas para dar la concentración fi-  
nal deseada para controlar o tratar la infección helminti-  
ca por medio de la ración del animal. Aunque la proporción  
preferida en los piensos depende del compuesto particular  
20 que se utilice, los compuestos activos de este invento se  
administran normalmente a una concentración del 0,05 al  
25 % en el pienso. Como se ha indicado anteriormente, los  
animales se tratan de preferencia en el momento en que apa-  
rece o se sospecha la infección y el método más preferido  
25 para este tratamiento es la técnica de una sola dosis por

341316



1 vía oral. Por lo tanto, la administración de pienso medicinal no es el sistema preferido pero ciertamente puede ser empleado. Análogamente, puede reducirse la cantidad de droga presente en el pienso a valores del orden de 0,001 % a  
5 3,0 % en peso, sobre el peso de pienso y este pienso medicinado puede administrarse durante prolongados periodos de tiempo. En este caso se trataría de una medida preventiva o profiláctica pero de nuevo indicamos que no es el medio más adecuado. Otro método de administración de los compuestos  
10 de este invento a animales cuyos piensos están convenientemente granulados, por ejemplo en el caso de los corderos, es incorporarlos directamente a los gránulos. Por ejemplo, el compuesto antihelmíntico se incorpora fácilmente a los gránulos de alfalfa nutritivamente adecuados, en cantidades  
15 comprendidas entre 2 y 110 gramos por libra (454 g) de gránulos para uso terapéutico y a proporciones menores para uso profiláctico, alimentando los animales con estos gránulos.

Además de su empleo en el tratamiento de la helmin-  
20 tiasis, las salicilanilidas objeto de este invento son agentes antibacterianos activos y, en particular, son eficaces contra el Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus, Streptococcus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa y Proteus vulgaris. Las salicilanilidas de este  
25 te invento pueden ser utilizadas en el tratamiento de una amplia



JUN. 1967

1 variedad de condiciones de la piel. Aunque presentan una  
marcada actividad t6pica per se, pueden emplearse como  
aditivos en preparaciones tales como jabones, germicidas,  
desodorantes, desinfectantes dom6sticos, polvos para es-  
5 polvoreo, cremas para la piel, lociones medicinales y cos-  
m6ticos. La elevada actividad contra el Staphylococcus  
aureus es de considerable inter6s, puesto que este organis-  
mo es com6n en la piel y est6 asociado con muchas infec-  
ciones de heridas. La gama de actividad es amplia e inclu-  
10 ye organismos Gram positivos y Gram negativos y algunos  
hongos. Aunque las salicilanilidas halogenadas pueden ser  
utilizadas como un componente de cremas y polvos, etc.,  
tambi6n se considera que pueden ser incorporadas a formula-  
ciones de productos antis6pticos en forma de aerosol. A  
15 continuaci6n se dan algunas formulaciones t6picas que inclu-  
yen como ingrediente activo una de las salicilanilidas de  
este invento:

FORMULACION A

	<u>CREMA DESODORANTE</u>	<u>Peso, %</u>
20	Monoestearato de glicerilo	10,0
	Acido este6rico	4,0
	Miristato de isopropilo	4,0
	Alcohol cetilico	2,0
	Hidr6xido pot6sico	1,0
25	Propilenglicol	12,0

341316



2

	<u>Peso, %</u>
1	
3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida	0,1
Perfume	0,5
5	
Agua, c.s. para	100,0

FORMULACION B

	<u>Peso, %</u>
<u>POLVO PARA ESPOLVOREAR</u>	
Estearato de cinc	5,0
Caolín	5,0
10	
Acido bórico	3,0
3,5-Dibromo-6-hidroxi-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida	0,15
Talco	86,85

15 El siguiente gráfico indica la actividad de ciertas salicilanilidas halogenadas contra cuatro tipos de bacterias. La actividad se expresa en gammas/ml de compuesto requeridas para inhibir el crecimiento:

20

25

341316



1967

1

GRAFICO DE ACTIVIDAD

<u>Compuesto</u>	<u>Staph. albus</u> <u>γ/ml</u>	<u>Staph. aureus</u> <u>γ/ml</u>	<u>Strep. faecalis</u> <u>γ/ml</u>	<u>E. coli</u> <u>γ/ml</u>
5 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida	0,4	0,4	0,4	0,4
5-bromo-3-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida	0,4	0,4	0,4	0,4
10 3,5-dibromo-6-hidroxi-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida	0,4	0,4	0,4	0,4

Los siguientes ejemplos se dan como ilustración y no a título de limitación.

EJEMPLO 1 .3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

15

Este ejemplo ilustra el procedimiento general para la obtención de las salicilanilidas del presente invento en las que Q en el Compuesto I está en posición para con respecto al átomo de nitrógeno del grupo amino.

a. 2-Cloro-4-nitrofenil-p-clorofenil-éter

20

Una mezcla de 108 g (0,842 moles) de p-clorofenol y 58 g de hidróxido potásico se agita mecánicamente en un matraz de tres bocas de 1 litro, provisto de un termómetro, hasta que se obtiene una solución homogénea. Durante este tiempo, alrededor de 10 minutos, se observa que la

25

temperatura asciende a unos 90°C. Entonces se añaden 90 g

341316



1 de una porción de 173 g (0,901 moles) de 3,4-dicloro -  
nitrobenceno y la temperatura asciende con precaución a  
120°C aproximadamente. Se inicia una reacción exotérmica  
que hace que la temperatura de la mezcla de reacción as-  
5 cienda a 150°C. Se deja que la temperatura baje de nuevo  
a 120°C y se añaden los 83 g restantes de dicloro<sup>di</sup>nitro-  
benceno. La mezcla se calienta lentamente a 130°C, ini-  
ciándose de nuevo la reacción exotérmica que hace que la  
temperatura ascienda a unos 150°C. Se enfría la masa de  
10 reacción a 110°C y después se añaden 250 ml de agua rá-  
pidamente, con intensa agitación, para obtener un preci-  
pitado cristalino. La mezcla se filtra, se lava con agua  
y después se disuelve el sólido en 800 ml de etanol hir-  
viendo. La solución se hierve hasta que comienza la cris-  
15 talización. El éter se obtiene en forma de cristales ama-  
rillos, 142 g, p.f. 105-107°C. Por recristalización en  
etanol hirviendo se obtienen 136 g de 2-cloro-4-nitrofe-  
nil-p-clorofenil-éter, p.f. 106-108°C.

b. 4-Amino-2-clorofenil-p-clorofenil-éter

20 Los 136 g de 2-cloro-4-nitrofenil-p-clorofenil-éter  
obtenidos en la etapa a. se hidrogenan a la temperatura  
ambiente en 800 ml de etanol, a una presión de hidrógeno  
de 40 libras (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) con 4 cucharaditas de níquel  
Raney hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de  
25 hidrógeno (8 horas).

341316



1967

1 El catalizador se separa por filtración y el disol-  
vente se elimina por completo con alto vacío, dando 132 g  
de un aceite pardo que solidifica en forma de sólido gris,  
p.f. 72-74°C. Este producto se utiliza sin más preparación  
5 en la siguiente etapa.

c. 3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se suspenden 62,3 g (0,245 moles) de 4-amino-2-clo-  
rofenil-p-clorofenil-éter y 72,5 g (0,245 moles) de ácido  
3,5-dibromosalicílico en 725 ml de clorobenceno y se agi-  
10 ta mecánicamente. Se añaden 8,6 ml de tricloruro de fós-  
foro en forma de chorro lento. La mezcla se calienta a  
ebullición y se refluje durante 3 horas, se filtra en ca-  
liente y se concentra en vacío hasta unos 450 ml. Se forma  
una papilla espesa que se deja enfriar a la temperatura  
15 ambiente, se envejece durante 2 horas, se filtra y se la-  
va con bencina de petróleo. Se seca a vacío a 50°C duran-  
te 24 horas dando 98 g de producto crudo, p.f. 163-165°C.  
Por recristalización en una mezcla de benceno-bencina de  
petróleo, se obtienen 85 g de 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-  
20 clorofenoxi)salicilanilida pura, p.f. 164-166°C.

EJEMPLOS 2-6

Se sigue el procedimiento general del Ejemplo 1 uti-  
lizando cantidades equivalentes de p-cloronitrobenceno  
en lugar de 3,4-dicloronitrobenceno en la etapa a. con  
25 los fenoles indicados en la tabla siguiente para producir



JUL. 1967

1 el éter correspondiente, que después se reduce de acuerdo con la etapa b. para producir el aminoderivado indicado en la tabla. Este aminoderivado se hace reaccionar con ácido 3,5-dibromosalicílico de acuerdo con la etapa c. para producir la salicilanilida indicada.

Ej.	Fenol	Eter	Salicilanilida	p.f.°C
2	fenol	4-aminofenil-fenil-éter	3,5-dibromo-4'-fenoxisalicilanilida	152-153
3	m-trifluorometilfenilo	4-aminofenil-m-trifluormetilfenil-éter	3,5-dibromo-4'-(m-trifluormetilfenoxi)salicilanilida	115-117
4	p-metoxifenol	4-aminofenil-p-metoxifenil-éter	3,5-dibromo-4'-(p-metoxifenoxi)salicilanilida	198,5-200
5	p-cianofenol	4-aminofenil-p-cianofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(p-cianofenoxi)salicilanilida	225-227
6	p-nitrofenol	4-aminofenil-p-nitrofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida	214-216

20 Cuando se repiten los procedimientos anteriores utilizando, en lugar de los fenoles descritos, los tiofenoles correspondientes, se obtienen los tioéteres correspondientes que se convierten en las correspondientes feniltiosalicilanilidas.

EJEMPLOS 7-17

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-cloro-m-metilfenoxi)salicilanilida

25 Una mezcla de 45 g (0,17 moles) de 4-amino-2,4'-

341316

2 JUN



1      dicloro-3'-metilbifenil-éter, 48,6 g de ácido 3,5-dibromo-  
 mosalicílico (0,17 moles) y 6,1 ml (0,07 moles) de tri-  
 cloruro de fósforo en 1000 ml de clorobenceno se agita y  
 se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reac-  
 5      ción se filtra en caliente a través de un embudo de vi-  
 drio sinterizado. A continuación se concentra el filtrado  
 en baño de vapor, a un vacío de unos 15 a 20 mm de mercurio,  
 para separar el disolvente. El producto se recrystaliza después  
 en benceno dando 33 g de 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-cloro-m-  
 10     metilfenoxi)salicilanilida; p.f. 173-174°C.

15     Cuando se repite el procedimiento anterior utilizando cantidades  
 equivalentes del éter indicado a continuación en lugar del 4-amino-2,4'-  
 dicloro-3'-metilbifenil-éter, se obtiene la salicilanilida indicada.

<u>Ej.</u>	<u>Eter</u>	<u>Salicilanilida</u>	<u>p.f.°C</u>
8	4-aminofenil-p-bromofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida	172-173
9	4-aminofenil-p-clorofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida	166-168
10	4-aminofenil-o-clorofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(o-clorofenoxi)salicilanilida	161-162
11	4-aminofenil-o-bromofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(o-bromofenoxi)salicilanilida	170-171

25

341316



Jul. 1967

1	Ej.	Eter	Salicilanilida	p.f. °C
	12	4-amino-2-cloro-difenil-éter	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-fenoxisalicilanilida	148-149
5	13	4-aminofenil-m-bromofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(m-bromofenoxi)salicilanilida	158-160
	14	4-aminofenil-p-fluorfenil-éter	3,5-dibromo-4'-(p-fluorfenoxi)salicilanilida	129-130
	15	4-amino-2-tri-fluor-metilfenil-p-clorofenil-éter	3,5-dibromo-3'-tri-fluormetil-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida	85-87 (como eterato)
10	16	4-aminofenil-m-metil-p-clorofenil-éter	3,5-dibromo-4'-(m-metil-p-clorofenoxi)salicilanilida	149-150
	17	4-amino-2-metoxifenil-m,p-diclorofenil-éter	3,5-dibromo-3'-metoxi-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida	183-184

15 Los éteres utilizados en los Ejemplos 7-17 se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 a. y b. y del Ejemplo 2, utilizando cantidades equivalentes del halonitrobenceno y del fenol sustituido apropiados en lugar del 3,4-dicloronitrobenceno y p-clorofenol, respectivamente. Para preparar las feniltiosalicilanilidas pueden emplearse los correspondientes tioéteres.

#### EJEMPLOS 18-22

#### 3,3',5-Tricloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

25 Una mezcla de 25,4 g (0,1 moles) de 4-amino-2,4'-diclorobifenil-éter, 20,7 g (0,1 moles) de ácido 3,5-

**341316**



1 diclorosalicílico y 3,5 ml de tricloruro de fósforo en  
 300 ml de clorobenceno se agita y se calienta a refluj  
 5 30 durante 3 horas. Se filtra en caliente y el filtrado  
 se enfría en un baño de hielo durante 3 horas. Los cris  
 5 tales resultantes se filtran y se lavan con bencina de  
 petróleo dando 32 g de producto, p.f. 159-162°C. Se re  
 cristaliza tres veces en benceno para dar 16,1 g de 3,3',  
 5-tricloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 161,5-  
 162,5°C.

10 Se repite el procedimiento anterior utilizando can  
 tidades equivalentes de los reactivos dados a continua  
 ción para producir la salicilanilida indicada.

	Acido	Eter	Salicilanilida	p.f. °C
Ej.	salicílico			
15	19 ácido 3-bromo- salicílico	4-amino-2-cloro- fenil-p-cloro- feniléter	3-bromo-3'-cloro- 4'-clorofenoxi- salicilanilida	201-202
	20 ácido 3,5,6- tribromosalí- cílico	4-amino-2-cloro- fenil-p-cloro- fenil-éter	3,5,6-tribromo-3'- cloro-4'-(p-cloro- fenoxi)salicilani- lida	234-235
20	21 ácido 3,5,6- triclorosalí- cílico	4-amino-2-cloro- fenil-p-cloro- fenil-éter	3,5,6-tricloro-3'- cloro-4'-(p-cloro- fenoxi)salicilani- lida	211-212
	22 ácido 3,5-di- bromo-6-hi- droxisalicí- lico	4-amino-2-cloro- fenil-p-cloro- fenil-metilfe- nil-éter	3,5-dibromo-6-hi- droxi-3'-cloro-4'- (p-cloro-metilfe- noxi)salicilanilida	202 desc.



JUN 1967

1

EJEMPLO 23

3,5-Dibromo-6-hidroxi-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

5 Una mezcla de 13,8 g (0,09 moles) de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 22,7 g (0,09 moles) de 4-amino-2,4'-diclorobifenil-éter y 3,0 ml de tricloruro de fósforo en 215 ml de clorobenceno se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas. Dejándolo en reposo a la temperatura ambiente, el producto cristaliza en la mezcla de  
10 reacción. Por recristalización en una mezcla de acetato de etilo y benceno se obtienen 17,9 g de 3'-cloro-4'-p-clorofenoxi-6-hidroxisalicilanilida, p.f. 204-206°C.

15 Se disuelven 3,9 g (0,01 moles) de 3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)-6-hidroxisalicilanilida en 200 ml de éter. Se añaden gota a gota 3,19 g (1,02 moles, 0,02 moles) de bromo, a la temperatura ambiente, con agitación. Una vez completada la adición de bromo, la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y el producto  
20 crudo se deposita de la solución etérea. Por recristalización en benceno se obtienen 4,5 g de 3,5-dibromo-6-hidroxi-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 187-188°C, desc.

EJEMPLO 24

3,5-Dibromo-6-hidroxi-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

25

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla

- 59 - 341316



1 de 6,05 g de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 10,0 g de 5-  
amino-2,4-diclorobifenil-éter y 1,35 ml de tricloruro de  
fósforo en 100 ml de clorobenceno. Dejándolo en reposo  
a la temperatura ambiente, el producto crudo se deposi-  
5 ta de la mezcla de reacción. Por recristalización en una  
mezcla de benceno y acetato de etilo se obtienen 10,3 g  
de 6-hidroxi-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida,  
p.f. 199-202°C.

Se disuelven 10,03 g de 6-hidroxi-4'-cloro-3'-(p-  
10 diclorofenoxi)salicilanilida en 620 ml de éter y se añaden  
gota a gota, a la temperatura ambiente y con agita-  
ción, 2,68 ml de bromo. Por adición de 300 ml de una mez-  
cla de bencina de petróleo, se deposita el producto cru-  
do. Por recristalización en éter-bencina de petróleo se  
15 obtienen 1,0 g de 3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-cloro-3'-(p-  
clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 171-173°C, desc.

#### EJEMPLO 25

#### Sulfuro de 4-amino-4'-fluordifenilo

Una solución de 30 g de sulfuro de 4-flúor-4'-ni-  
20 trofenilo en 300 ml de etanol se reduce a la temperatura  
ambiente con hidrógeno y 2,5 g de catalizador de níquel  
Raney, a una presión de 40 libras (2,8 kg/cm<sup>2</sup>). Una vez  
absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el  
catalizador por filtración y el filtrado se concentra a  
25 vacío hasta formar un aceite, que solidifica cuando se

341316



JUN 1967

1 deja en reposo. Después de pulverizar el sólido en un  
mortero y lavar con bencina de petróleo, se obtienen  
24 g de sulfuro de 4-amino-4'-fluordifenilo prácticamen  
te puro, p.f. 63-65°C.

5

EJEMPLO 26

3,5-Dibromo-4'-(p-fluorfeniltio)salicilanilida

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla  
de 24,3 g de sulfuro de 4-amino-4'-fluordifenilo, 32,8 g  
de ácido 3,5-dibromosalicílico y 3,9 ml de tricloruro de  
10 fósforo en 340 ml de clorobenceno. La mezcla se filtra  
todavía caliente y el filtrado se concentra hasta peque-  
ño volumen hasta que se produce la cristalización. Para  
completar la cristalización se añaden 50 cc de bencina  
de petróleo. Por recristalización del producto crudo en  
15 metanol se obtienen 43 g de 3,5-dibromo-4'-p-fluortiosa-  
licilanilida, p.f. 154-157°C.

EJEMPLO 27

3,5-Dibromo-4'-(p-fluorfeniltio)-6-metoxisalicilanilida

Una mezcla de 5,0 g de ácido 6-metoxisalicílico,  
20 6,52 g de sulfuro de 4-amino-4'-fluordifenilo y 1,56 ml  
de tricloruro de fósforo en 105 ml de clorobenceno se  
agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, des-  
pués de lo cual se calienta a reflujo durante 3 horas.  
La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura  
25 ambiente y se concentra a vacío formando un aceite. El

341316



JUN 1967

1 aceite se cristaliza en 60 ml de etanol dando 4'-(p-fluor-  
feniltio)-6-metoxisalicilanilida, p.f. 109-110°C.

5 Se disuelve 1,0 g de 4'-(p-clorofeniltio)-6-metoxi-  
salicilanilida en 15 ml de ácido acético glacial ligera-  
mente caliente. Se añade una solución de 0,3 ml de bromo  
en 2 ml de ácido acético glacial a 65°C. Una vez consumi-  
do todo el bromo, se vierte la mezcla de reacción en hie-  
lo y el sólido formado se recoge por filtración. Por re-  
cristalización en éter-bencina de petróleo, se obtiene  
10 3,5-dibromo-4'-(p-fluorfeniltio)-6-metoxisalicilanilida,  
p.f. 112-113°C.

#### EJEMPLO 28

#### 3,5-Dibromo-6-hidroxi-4'-(p-fluorfeniltio)salicilanilida

15 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de  
23,0 g (0,149 moles) de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 32,6  
g (0,149 moles) de sulfuro de 4-amino-4'-fluorbifenilo y  
5,2 ml de tricloruro de fósforo en 450 ml de clorobenceno.  
Dejándolo en reposo a la temperatura ambiente, el producto  
crudo se deposita de la mezcla de reacción. Los cristales  
20 se separan por filtración y por recristalización en meta-  
nol se obtienen 34,4 g de 6-hidroxi-4'-(p-fluorfeniltio)-  
salicilanilida, p.f. 169-172°C.

25 Se disuelven 5,0 g de 6-hidroxi-4'-(p-fluorfeniltio)  
salicilanilida en 250 ml de éter y se añaden gota a gota  
1,44 ml de bromo con agitación. La solución se concentra

341316

2 JUN



1 después a vacío hasta formar un aceite. Este se disuelve en 55 ml de benceno y al enfriar cristalizan 2,1 g de 3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-fluorfeniltio)salicilanilida, p.f. 167°C, desc.

5

EJEMPLO 29

3,5-Diyodo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 31,0 g de 4-amino-2,4'-diclorobifenil-éter, 47,4 g de ácido 3,5-diyodosalicílico y 4,3 ml de tricloruro de fósforo en 235 ml de clorobenceno. La solución caliente se decanta para separarla de algo de residuo insoluble y el producto crudo se sedimenta de la solución al enfriar a la temperatura ambiente. Por recristalización en benceno se obtienen 27,8 g de 3,5-diyodo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 168-170°C.

15

EJEMPLO 30

3,3',5-Tribromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida

Una mezcla de 18,4 g (0,0534 moles) de 4-amino-2,4'-dibromobifenil-éter, 15,8 g (0,053 moles) de ácido 3,5-dibromosalicílico y 1,82 ml de tricloruro de fósforo en 150 ml de clorobenceno se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se filtra en caliente y el filtrado se enfría a la temperatura ambiente durante la noche. Se forman cristales verdes que se filtran. El filtrado se lava con ácido clorhídrico 2,5 N (25 ml) y 25 ml de

25

341316



JUN. 1967

1 una solución saturada de cloruro sódico. La capa orgáni  
ca se seca sobre solución de sulfato magnésico y se con-  
centra hasta formar una masa sólida que se combina con  
la primera masa cristalina. El sólido se recrystaliza  
5 dos veces en benceno, se trata con carbón activo y se  
recrystaliza cuatro veces en benceno dando 12 g de 3,3',  
5-tribromo-4'-(p-bromofenoxi)salicilanilida, p.f. 185-  
186°C.

EJEMPLO 31

10 3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(o,p-diclorofenoxi)salicilanilida

Una mezcla de 38,2 g (0,132 moles) de 4-amino-2,2',  
4'-triclorobifenil-éter, 39,1 g (0,132 moles) de ácido  
3,5-dibromosalicílico y 4,5 ml de tricloruro de fósforo  
en 350 ml de clorobenceno se agita y se calienta a refluj  
15 jo durante 3 horas. Se filtra en caliente y el filtrado  
se enfría a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se  
obtienen unos cristales blancos (40 g) que se recrystal-  
lizan tres veces en benceno y dos veces en metanol dando  
20 23,9 g de 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(o,p-diclorofenoxi)sa-  
licilanilida, p.f. 149-151°C.

EJEMPLO 32

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida

Una mezcla de 37,5 g (0,13 moles) de 4-amino-2,3',4'-  
triclorobifenil-éter, 37,2 g (0,13 moles) de ácido 3,5-  
25 dibromosalicílico y 4,4 ml de tricloruro de fósforo en

**341316**

2 JUN



1 400 ml de clorobenceno se agita y se calienta a reflujo  
durante 3 horas. Se filtra en caliente y el filtrado se  
enfria para dar unos cristales blancos. Se recrystaliza  
dos veces en benceno dando 32 g de 3,5-dibromo-3'-cloro-  
5 4'-(m,p-diclorofenoxi)salicilanilida, p.f. 193,5-194,5°C.

EJEMPLO 33

5-Bromo-3-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Una mezcla de 33,3 g (0,132 moles) de 4-amino-2,4'-  
diclorobifenil-éter, 34,4 g (0,132 moles) de ácido 5-bro-  
10 mo-3-nitrosalicílico y 4,5 ml (0,0513 moles) de tricloru-  
ro de fósforo en 350 ml de clorobenceno se agita y se ca-  
lienta a reflujo durante 3 horas, en un matraz de 1 li-  
tro. Se filtra en caliente y el filtrado se deja enfriar  
y concentrar hasta formar un aceite oscuro. Se añaden 25  
15 ml de benceno y se deja en reposo durante la noche. Los  
cristales se filtran y se lavan dos veces con benceno so-  
bre un embudo de vidrio sinterizado. A continuación se  
recrystalizan una vez en etanol y después se disuelven  
en 75 ml de dimetilformamida y 25 ml de agua a los que  
20 se añaden 250 ml de etanol. Esta mezcla se calienta des-  
pués hasta que se produce la disolución completa. En-  
tonces la solución se enfria lentamente a la temperatura  
ambiente y después en hielo hasta que la cristalización  
es completa. Se filtra, se lava con etanol y se seca a  
25 vacío a 50°C, dando 42,0 g de 5-bromo-3-nitro-3'-cloro-

341316



JUN 1967

1 4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 150-152°C.

Utilizando cantidades equivalentes de ácido 5-nitrosalicílico o de ácido 3-bromo-5-nitrosalicílico en lugar del ácido 5-bromo-3-nitrosalicílico en el procedimiento anterior se obtiene 5-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida (p.f. 200-202°C) o 3-bromo-5-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida (p.f. 213-214°C), respectivamente.

EJEMPLO 34

10 3,5-Dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Este ejemplo constituye una ilustración de un procedimiento para la preparación de las salicilanilidas del presente invento en las que Q en la Fórmula I está en posición meta con respecto al nitrógeno del grupo amida. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 a. y b. para producir 4-amino-2-clorofenil-p-clorofenil-éter. El éter así obtenido (10 g) se acetila a continuación con 10 ml de benceno y 6,5 ml de anhídrido acético, agitando a la temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se enfría y el producto se deja cristalizar. Por filtración se obtienen 12 g de 4-acetilamino-2,4'-diclorobifenil-éter, p.f. 142-143°C. Se suspenden 10 g de este producto en 100 ml de anhídrido acético y se enfría a 0°C. Después se nitra añadiendo gota a gota una solución de 5,35 ml de ácido nítrico concentrado y

341316



1 1,78 ml de anhídrido acético, manteniendo la tempera-  
tura a 0°C, con intensa agitación. Una vez completada  
la adición, se agita durante 1 hora más a 0°C. Después  
se vierte en 300 ml de agua de hielo y se deja cristala-  
5 lizar el producto. Por filtración se obtienen 6,6 g de  
4-acetilamino-2,4'-dicloro-5-nitrobifenil-éter, p.f.  
132-136°C. Este se recrystaliza dos veces en etanol dan-  
do 4 g de producto que funde a 145-146°C.

10 Un gramo del nitroderivado así obtenido se lleva  
a ebullición en 10 ml de etanol en baño de vapor. Se  
añade una solución de 0,75 g de hidróxido potásico en  
2 ml de agua y se calienta durante 15 minutos en baño  
de vapor. El producto se deja cristalizar a la tempera-  
tura ambiente, se filtra y se lava con solución acuosa  
15 de etanol al 30 %, dando 750 mg de 4-amino-2,4'-dicloro-  
5-nitrobifenil-éter, p.f. 186-188°C.

20 Una solución de 0,6 g del producto anterior en 75  
ml de etanol y 3,2 ml de ácido sulfúrico concentrado  
se calienta a reflujo con intensa agitación. Sobre la  
solución resultante se añade una solución de 3,05 g de  
nitrate sódico en 7 ml de agua, tan rápidamente como per-  
mita el desprendimiento de gas. Se continúa calentando  
a reflujo durante 1 hora después de completada la adi-  
ción. La mezcla de reacción se filtra en caliente y el  
25 filtrado se concentra a vacío hasta unos 25 ml. A conti-

341316



JUN. 1967

1 nuación se diluye con agua hasta que se inicia la cristali-  
lización. El 2,4'-dicloro-5-nitrobifenil-éter se recrista-  
taliza en etanol y después en bencina de petróleo-éter  
hasta un punto de fusión de 93°C. El producto se hidro-  
5 gena siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 1  
b. El 5-amino-2,4'-diclorobifenil-éter crudo así obte-  
nido se utiliza sin nueva purificación en la siguiente  
etapa.

Una mezcla de 9 g de la amina antes obtenida,  
10 12,6 g de ácido dibromosalicílico y 1,45 ml de tricloru-  
ro de fósforo en 150 ml de clorobenceno se agita y se  
calienta a reflujo durante 3 horas. Se filtra en calien-  
te y después se concentra hasta formar un aceite. Este  
aceite se cristaliza en benceno y se recristaliza en  
15 etanol acuoso dando 11 g de 3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(p-  
clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 165-167°C.

Cuando se repite el procedimiento anterior utili-  
zando cantidades equivalentes de cualquiera de los com-  
puestos fenólicos o feniltio antes descritos en lugar  
20 de p-clorofenol y cantidades equivalentes de cualquie-  
ra de los halonitrobencenos antes descritos en lugar de  
3,4-dicloronitrobenceno, se obtiene la correspondiente  
salicilanilida en la que el grupo Q de la Fórmula I está  
en posición meta con respecto al átomo de nitrógeno del  
25 grupo amida.

341316



1

EJEMPLO 35

3,5-Dibromo-4'-(p-bromobencenosulfonil)salicilanilida

Una mezcla de 28,2 g de 4-amino-4'-bromobifenil-sulfona, 25,8 g de ácido 3,5-dibromosalicílico y 2,5 ml  
5 de tricloruro de fósforo en 300 ml de clorobenceno se calienta a reflujo con intensa agitación durante 3 horas. La solución caliente se filtra y se concentra hasta que se inicia la cristalización. Los cristales se filtran y se recristalizan en dimetilformamida dando 47 g  
10 de 3,5-dibromo-4'-(p-bromobencenosulfonil)salicilanilida, p.f. 283-285°C, desc.

15 Cuando se repite el procedimiento anterior utilizando cantidades equivalentes de cualquiera de los derivados de ácido salicílico antes descritos en lugar del ácido 3,5-dibromosalicílico, se obtienen las correspondientes bencenosulfonilsalicilanilidas.

20 Los sulfinil-derivados correspondientes se obtienen repitiendo el procedimiento anterior empleando el sulfóxido de bifenilo apropiado en lugar de bifenilsulfona.

EJEMPLO 36

3,5-dibromo-4'-benzoilsalicilanilida

25 Se sigue el procedimiento general del Ejemplo 1 c. utilizando 4-aminobenzofenona en lugar de 4-amino-2-clorofenil-éter para producir 3,5-dibromo-4'-benzoil-

341316



JUL 1967

1 salicilanilida, p.f. 220-222°C.

EJEMPLO 37

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorobenciloxi)salicilanilida

5 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1 c. utilizando m-cloro-p-(p-clorobenciloxi)anilina en lugar de 4-amino-2-clorofenil-p-clorofenil-éter para producir 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorobenciloxi)salicilanilida, p.f. 208-209°C.

10 Utilizando en el procedimiento anterior cantidades equivalentes de m-cloro-p-(p-clorofeniletóxi)anilina en lugar del compuestoenciloxi, se obtiene la correspondiente salicilanilida.

EJEMPLO 38 :

15 Se infectan experimentalmente unas ratas con la lombriz del hígado del cordero Fasciola hepatica y se mantienen con una dieta normal. Se deja que la infección prosiga su curso natural durante 12 semanas. Las ratas se tratan después con una sola dosis oral del compuesto indicado en la tabla que se da a continuación, en forma de suspensión acuosa que contiene 2 % de metilcelulosa. 20 El medicamento se administra a razón de 300 mg/kg de peso de cuerpo del animal. En el momento del tratamiento, los animales pesan alrededor de 450 g. Unos 5 días después del tratamiento se realiza una necropsia en las ratas y se examinan sus conductos biliares para determinar 25



1 el grado de infección. Los resultados están resumidos  
en la siguiente tabla:

	<u>Rata</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Respuesta terapéutica</u>
5	1	3,5-dibromo-4'-(p-bromofenoxi)sali- cilanilida	Completa *
	2	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-fenoxisali- cilanilida	Completa *
	3	5-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi) salicilanilida	Completa *
10	4	3,5-dibromo-4'-(m-metil-p-clorofe- noxi)salicilanilida	Completa *
	5	3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)sali- cilanilida	Moderada **

\* Designación dada cuando todas las lombrices del hí-  
gado presentes en el conducto biliar están muertas

15 \*\* Indica la presencia de algunas lombrices del hígado  
(vivas)

#### EJEMPLO 39

Unos grupos de tres animales experimentalmente in-  
fectados con el gusano del estómago del cordero, Haemon-  
20 chus contortus, se tratan 9 días después de la infección  
con una sola dosis oral de los compuestos indicados a  
continuación, en forma de suspensión acuosa en metilce-  
lulosa al 2 %, a los niveles de dosificación indicados.  
Los huéspedes se sacrifican 1 día más tarde y se exami-  
25 na la presencia de gusanos en el estómago. El número



DIC. 1967

1 hallado se compara con el de los grupos retenidos como  
controles sin tratar y la eficacia se expresa en porcen-  
taje de reducción.

5	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u>	<u>Número medio de gusanos</u>	<u>Porcenta je de re- ducción</u>
	3-nitro-5-bromo-3'-clo- ro-4'-(p-clorofenoxi)- salicilanilida	12,5 mg/kg 50,0 mg/kg	27 0	58 100
	3-bromo-5-nitro-3'-clo- ro-4'-(p-clorofenoxi)- salicilanilida	12,5 mg/kg 50,0 mg/kg 200,0 mg/kg	43 18 0	33 72 100
10	Grupo de Control 1	0	63	-
	Grupo de Control 2	0	65	-
	Grupo de Control 3	0	60	-

EJEMPLO 40

15 Unos corderos experimentalmente infectados con F.  
hepatica sin madurar se tratan con los compuestos indi-  
cados a continuación a las dosis dadas. El tratamiento  
se realiza por vía oral 4 semanas después de la infec-  
ción, es decir en un momento en el que las lombrices del  
20 hígado se encuentran en estado no maduro, utilizando cáp-  
sulas de gelatina que contienen la droga. Los animales  
se sacrifican unas 9 semanas después del tratamiento y  
se examinan sus conductos biliares y sus hígados para  
determinar la presencia de lombrices vivas o muertas.  
Los resultados se comparan con los obtenidos en grupos  
25 de control que no reciben medicación:

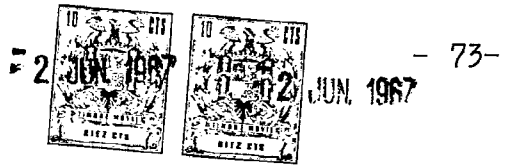
341316

2 JUN 1967 73-

1	Droga	Dosis	Cordero Nº	Peso del cuerpo kg	Lombrices del hf- gado	
					Vivas	Muertas
5	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofeno- xi)salicilamida	20 mg/kg	210 228 197 217 220 181 209 180	29 35 36 38 30 31 33 34	0 66 49 34 0 30 26 0	
10		40 mg/kg	187 203 176 198 179 160 154 166	31 26 32 36 38 39 40 41	46 26 12 57 26 25 8 0	
15	3,5-dibromo-4'- $\phi$ -bromofenoxi)salicil- amida	100 mg/kg	226 178	39 40	17 0	10 0
20	Controles		121 105 192 208		47 31 0 6	0 0 0 0

341316

341316



	Droga	Dosis	Cordero Nº
1	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofeno- xi)salicilanilida	20 mg/kg	210
			228
			197
			217
			220
5		40 mg/kg	181
			209
			180
			187
			203
10	3,5-dibromo-4'-(p-bromofeno- xi)salicilanilida	100 mg/kg	176
			198
			179
			160
			154
		Controles	166
			226
			178
			121
			105
15			192
			208
20			
25			
30			

341316

21 JUN 1967

<u>Dosis</u>	<u>Cordero No</u>	<u>Peso del cuerpo kg</u>	<u>Lombrices del hí- gado</u>	
			<u>Vivas</u>	<u>Muertas</u>
20 mg/kg	210	29	0	0
	228	35	0	66
	197	36	0	49
	217	38	0	34
	220	30	0	0
	181	31	1	30
	209	33	0	26
	180	34	10	0
40 mg/kg	187	31	0	46
	203	33	0	26
	176	35	0	12
	198	36	0	57
	179	38	0	26
	160	39	0	25
	154	40	0	8
	166	41	0	0
100 mg/kg	226	39	17	10
	178	40	0	0
	121		47	0
	105		31	0
	192		0	0
	208		6	0

541310



1            Como puede observarse en la tabla anterior, am-  
bos compuestos reducen notablemente el número de lombrices  
vivas en los animales tratados, comparados con los  
animales de control en los que las lombrices prosperan.  
5            Se observará que este efecto se consigue en lombrices  
no maduras que son extremadamente resistentes y que prác-  
ticamente no responden a la quimioterapia conocida.

EJEMPLO 41

10            3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)sali-  
cilanilida

Una solución de 29,6 g (0,1 moles) de ácido 3,5-  
dibromosalicílico en 400 ml de dimetilformamida exenta  
de metanol se trata con 7 g (0,1 moles) de metóxido po-  
tásico. La sal potásica se trata a continuación con 100  
15           ml de 1 mol de trióxido de azufre en dimetilformamida  
a 15-20°C. Después de estar en reposo durante 10 minu-  
tos, esta mezola se trata con 25,4 g (0,1 moles) de 3-p-  
clorofenoxi-4-cloroanilina y la mezola resultante se de-  
ja en reposo a la temperatura ambiente durante 30 minu-  
20           tos. La solución se diluye después con cuatro volúmenes  
de agua y el precipitado resultante se recoge por filtra-  
ción y se lava con agua. El producto crudo se disuelve  
en 300 ml de benceno y se purifica y seca por destila-  
ción azeotrópica. Por recristalización en benceno se ob-  
25           tiene 3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilani-



1 lida pura, p.f. 167-169°C.

EJEMPLO 42

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

5 Una solución de 2,96 g (0,01 moles) de ácido 3,5-  
dibromosalicílico y 1,01 g (0,01 moles) de trietilamina  
en 20 ml de acetonitrilo seco se añade a 0-20°C sobre  
2,53 g (0,01 moles) de 5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato de  
N-etilo en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita has-  
ta disolución completa y sobre esta solución se añade  
10 otra de 2,54 g (0,01 moles) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)-  
anilina y 1,01 g (0,01 moles) de trietilamina en 20 ml  
de acetonitrilo seco a 0-20°C. La mezcla se agita duran-  
te 15-20 horas, después de lo cual el disolvente se se-  
para a vacío. El residuo se tritura con agua y el produc-  
15 to crudo se recoge por filtración. Por recristalización  
en benceno-nafta de petróleo se obtiene 3,5-dibromo-3'-  
cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 164-166°C.

EJEMPLO 43

5-Bromo-3-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

20 Se calienta a reflujo durante 2 horas 2,62 g (0,01  
moles) de ácido 3-nitro-5-bromosalicílico con 25 ml de  
cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se  
separa por destilación a la presión atmosférica, el resi-  
duo se lava dos veces con benceno y después se agita du-  
25 rante 2 horas con una solución etérea de amoníaco. El



1       exceso de éter y amoniaco se separa por destilación  
a la presión atmosférica. El residuo se disuelve en  
25 ml de cloroformo y sobre el mismo se añaden 0,68 g  
(0,01 moles) de eterato de trifluoruro de boro. Se  
5       separa el cloroformo y el residuo se disuelve en 75  
ml de clorobenceno. Se añaden 2,54 g (0,01 moles) de  
3-cloro-4-(p-clorofenoxi)anilina sobre la solución en  
clorobenceno del complejo de amida y trifluoruro de  
boro y la mezcla se calienta suavemente en baño de va  
10       por durante 30 minutos. A continuación se enfría la  
mezcla de reacción, se lava con agua y se concentra a  
vacío hasta 30 ml aproximadamente. La papilla espesa  
resultante se filtra y se lava con nafta de petróleo.  
Por recristalización en etanol, se obtiene 5-bromo-3-  
15       nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida pura,  
p.f. 150-152°C.

EJEMPLO 44

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se calienta a reflujo durante 2 horas 72,5 g  
20       (0,25 moles) de ácido 3,5-dibromosalicílico con 55 ml  
de cloruro de tionilo en 350 ml de benceno. El bence-  
no y el cloruro de tionilo en exceso se separan a vacío  
y el residuo se redisuelve en 80 ml de benceno. Esta so  
lución bencénica se añade a continuación, a lo largo de  
25       un periodo de 10 minutos, sobre una mezcla intensamente



JUN. 1967

1 agitada de 62,3 g (0,245 moles) de 4-amino-2-clorofenil-  
p-clorofenil-éter en 250 ml de hidróxido sódico al 15 %.  
La mezcla de reacción se agita durante 60 minutos des-  
pués de completada la adición de cloruro de ácido. Se  
5 ajusta a 6 el pH de la solución y el producto crudo se  
deposita de la solución. Por recristalización en beneno-  
nafta de petróleo, se obtiene 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-  
(p-clorofenoxi)salicilanilida pura, p.f. 164-166°C.

EJEMPLO 45

10 3-Nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Una solución de 9,2 g (0,1 moles) de cloruro de N-  
metilacetimidilo en 150 ml de tolueno se trata a -10°C  
con 26,2 g (0,1 moles) de ácido 3-nitro-5-bromosalicili-  
co. La mezcla de reacción se calienta a 25-30°C y se añá  
15 den 25,4 g (0,1 moles) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)anili-  
na. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 20  
minutos a la temperatura ambiente, después de lo cual se  
calienta a 80°C durante 30 minutos. El producto crudo  
cristaliza por dilución con metanol. Por recristaliza-  
20 ción en acetona-metanol se obtiene 3-nitro-5-bromo-3'-  
cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida pura, p.f. 149-  
150°C.

EJEMPLO 46

3-Nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

25 Se calienta a reflujo con agitación una mezcla de



1 26,2 g (0,1 moles) de ácido 3-nitro-5-bromosalicílico  
y 25,4 g (0,1 moles) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)ani-  
lina en 400 ml de tolueno. El agua que se desprende  
5 en la formación de la amida se separa por destilación  
azeotrópica a lo largo de un periodo de 12 horas. La  
mezcla de reacción se concentra a unos 100 ml y el pro-  
ducto se deposita de la solución al enfriar. El produc-  
to crudo se recoge por filtración y se lava con tolueno.  
10 Por recristalización en acetona-metanol se obtiene  
3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanili-  
da pura, p.f. 149-150°C.

Cuando en la reacción anterior se sustituye el  
ácido 3-nitro-5-bromosalicílico por 3-nitro-5-bromosa-  
licilato de fenilo, 3-nitro-5-bromosalicilato de meti-  
15 lo, 3-nitro-5-bromotiolsalicilato de fenilo, ácido 3-  
nitro-5-bromotiolsalicílico o carbamato de 3-nitro-5-  
bromosaliciletilo, se obtiene un producto idéntico, es  
decir, 3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)sali-  
cilanilida.

20

EJEMPLO 47

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Una suspensión de 29,6 g (0,1 moles) de ácido 3,5-  
dibromosalicílico en 300 ml de tetrahidrofurano se en-  
fría a -10°C con agitación y se trata simultáneamente  
25 con 10,1 g (0,1 moles) de trietilamina y 10,8 g (0,1



JUN. 1967

1 moles) de clorformiato de etilo. La solución se agita  
durante 30 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual se añá  
den 25,4 g (0,1 moles) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)-  
anilina y la reacción se deja que alcance la tempera-  
5 tura ambiente. La mezola se concentra hasta la décima  
parte de su volumen y el producto se recoge por fil-  
tración y se lava con tetrahidrofurano y agua. Después  
de secar a vacío, se obtiene 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-  
(p-clorofenoxi)salicilanilida prácticamente pura, p.f.  
10 173-175 $^{\circ}\text{C}$ .

La reacción anterior también puede llevarse a  
cabo utilizando clorformiato de metilo o cloroformia-  
to de fenilo en lugar de clorformiato de etilo.

#### EJEMPLO 48

15 3-Nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Una mezcla de 50 g de ácido 3-nitro-5-bromosalicí-  
lico y 200 ml de cloruro de tionilo se calienta a refluj-  
jo hasta que cesa el desprendimiento de cloruro de hidró-  
geno. La mezcla se filtra y se concentra hasta dar un  
20 aceite. Después de lavar con p-dioxano a vacío, el clo-  
ruro de ácido crudo se agita con 400 ml de dioxano a la  
temperatura ambiente. Se añade rápidamente sobre el clo-  
ruro de ácido una solución acuosa concentrada que contie-  
ne 65 g de azida sódica. La mezcla de reacción se deja  
25 en reposo durante 2 horas a la temperatura ambiente, des

341316

2 JUN 

1 pués de lo cual se concentra a pequeño volumen y el re  
siduo se lava con agua en un embudo. La azida cruda se  
seca al aire y después se trata con 48 g de 3-cloro-4-  
(p-clorofenoxi)anilina en 300 ml de clorobenceno, a la  
5 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja en  
reposo durante 17 horas y después se induce la precipi  
tación del producto mediante la adición de etanol dan  
do, después de filtración y secado, 3-nitro-5-bromo-3'-  
cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida prácticamente pu  
10 ra, p.f. 148-150°C.

#### EJEMPLO 49

Se calientan 3,33 g (0,013 moles) de 4-amino-2,4'-  
diclorofenil-éter y 3,40 g de ácido 5-bromo-3-nitro-sali  
cílico en 15 ml de fosfito de trietilo con 1,2 g de di  
15 clorofosfito de etilo, durante una hora, en baño de va  
por. La mezcla de reacción se vierte después en agua y  
el producto crudo se deposita de la solución. Por recri  
stalización en dimetilformamida/etanol/agua 3:10:1, se ob  
tienen 0,8 g de 5-bromo-3-nitro-3'-cloro-4'-(p-clorofe  
20 noxi)salicilanilida, p.f. 150-152°C.

La reacción anterior también puede llevarse a ca  
bo utilizando una cantidad equivalente de pirofosfito de  
tetraetilo o de clorofosfito de dietilo en lugar de di  
clorofosfito de etilo.

25



JUN 1967

1

EJEMPLO 503,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Una mezcla de 29,6 g (0,1 moles) de ácido 3,5-di  
bromosalicílico y 16,2 g (0,1 moles) de N,N'-carbonil-  
5 di-imidazol en 150 ml de tetrahidrofurano se deja en  
reposo durante 30 minutos a la temperatura ambiente,  
después de lo cual se añaden 25,4 g (0,1 moles) de 3-  
cloro-4-(p-clorofenoxi)anilina. La mezcla de reacción  
se deja en reposo durante 17 horas y después se separa  
10 el disolvente a vacío. El residuo se tritura con ácido  
clorhídrico 1 N frío, se filtra, se lava con ácido  
clorhídrico 1 N y agua y se seca al aire. Por recrista-  
lización en benceno se obtiene 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-  
(p-clorofenoxi)salicilanilida pura, p.f. 174-175°C.

15

EJEMPLO 513-Nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Una suspensión de 26,2 g (0,1 moles) de ácido 3-ni-  
tro-5-bromosalicílico y 25,4 g (0,1 moles) de 3'-cloro-  
4'-(p-clorofenoxi)anilina en 150 ml de acetato de etilo  
20 se trata con 21 g de etoxiacetileno. La mezcla se calien-  
ta a reflujo durante dos horas y después se separa por  
destilación el exceso de etoxiacetileno y el acetato de  
etilo. El residuo se recristaliza en acetona-metanol dan-  
do 3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilani-  
25 lida prácticamente pura, p.f. 148-151°C.

341316



1

EJEMPLO 52

3,5-Dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se añaden, con agitación, 2,1 g (10 milimoles) de dicitclohexilcarbodi-imida sobre una mezcla de 2,96 g (10 milimoles) de ácido 3,5-dibromosalicílico y 2,54 g (10 milimoles) de 4-cloro-3'-(p-clorofenoxi)anilina. La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se calienta la reacción a 50°C y se separa por filtración la dicitclohexilurea. El producto se cristaliza enfriando el filtrado bencénico. Por recristalización en benceno se obtiene 3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida pura, p.f. 168-169°C.

5  
10

EJEMPLO 53

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se añaden 12 g (0,1 moles) de tricloruro de boro sobre una solución de 76,2 g (0,3 moles) de 3-cloro-(p-clorofenoxi)anilina y 35 g (0,3 moles) de trietilamina en 1 litro de benceno. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 20 minutos y después se precipita el aminoborano por adición de éter de petróleo. Se suspenden 29,6 g (0,1 moles) de ácido 3,5-dibromosalicílico y 7,7 g (0,1 moles) de aminoborano en 400 ml de benceno y la mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfría

20

25

341316



JUN. 1967

1 a 40°C. y se lava con 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N  
y agua. La solución se concentra a pequeño volumen y  
el producto cristaliza a la temperatura ambiente. Por  
recristalización en benceno se obtiene 3,5-dibromo-3'-  
5 cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida pura, p.f. 171-  
173°C.

EJEMPLO 54

3-Nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

10 Una mezcla de 25,4 g (0,1 moles) de 3-cloro-4-(p-  
clorofenoxi)anilina y 25,8 g (0,1 moles) de pirofosfito  
de tetraetilo en 220 ml de fosfito de dietilo se calien  
ta en baño de vapor, durante 1½ horas. Se añaden 26,2 g  
(0,1 moles) de ácido 3-nitro-5-bromosalicílico y se con  
15 tinúa calentando durante 2 horas. Se enfría la mezcla de  
reacción y el producto precipita por adición de 1 litro  
de agua. Por recristalización en acetona-metanol se ob  
tiene 3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicil  
20 anilida, p.f. 149-150°C.

EJEMPLO 55

20 3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Sobre una solución de 25,4 g (0,1 moles) de 3-clo  
ro-4-(p-clorofenoxi)anilina en 150 ml de o-diclorobence  
no se añaden 10,1 g (0,1 moles) de trietilamina, seguido  
de 5,11 g (0,03 moles) de oxicloloruro de fósforo, con en  
25 friamiento. La mezcla se agita durante 20 minutos a 20-



1 25°C, después de lo cual se añaden 29,6 g (0,1 moles)  
 de ácido 3,5-dibromosalicílico y la solución resultan-  
 te se calienta a reflujo durante 3 horas. A continua-  
 ción se enfría la mezcla de reacción, se filtra, se la  
 5 va con agua y se seca sobre sulfato sódico. El agente  
 de secado se separa por filtración y el producto se  
 precipita por adición de n-hexano. Por recristalización  
 en benceno se obtiene 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-cloro-  
 femoxi)salicilanilida, p.f. 173-175°C.

10

EJEMPLO 56

3,5-Dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Sobre una solución de 25,4 g (0,1 moles) de 4-clo-  
 ro-3-(p-clorofenoxi)anilina en 200 ml de o-diclorobence-  
 no se añaden simultáneamente 10,1 g (0,1 moles) de tri-  
 15 etilamina y 8,2 g (0,05 moles) de diclorofosfato de eti-  
 lo a 0-50°C. La mezcla se lleva gradualmente a la tempe-  
 ratura ambiente y se deja en reposo durante 2 horas,  
 después de lo cual se añaden 29,6 g (0,1 moles) de áci-  
 do 3,5-dibromosalicílico. La mezcla de reacción se ca-  
 20 lienta a reflujo durante 4 horas a 180°C y después se  
 separa el disolvente a vacío. El producto se precipita  
 mediante adición de benceno y se recoge por filtración,  
 dando, después de seco, 3,5-dibromo-4'-cloro-3'(p-cloro-  
 fenoxi)salicilanilida prácticamente pura, p.f. 168-169°C.

25

En la reacción anterior, la salicilanilida puede



1 obtenerse también sustituyendo el diclorofosfato de etilo por clorofosfato de dietilo.

EJEMPLO 57

3-Nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

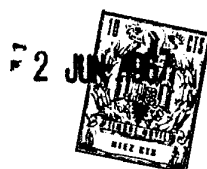
5 Se disuelven 25,4 g (0,1 moles) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)anilina en 450 ml de benceno y sobre esta solución se añaden, con enfriamiento, 17,5 g (0,1 moles) de diclorofosfito de N-butilo y 20,2 g (0,2 moles) de trietilamina. La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se enfría a 10°C y se separa por filtración el hidrohaleuro de trietilamina precipitado. Sobre la solución de imidofosfito se añaden 26,2 g (0,1 moles) de ácido 3-nitro-5-bromosalicílico y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción y se filtra y el producto se cristaliza mediante la adición de 2 volúmenes de etanol. El producto se recoge por filtración y, después de seco, se obtiene 3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida prácticamente pura, p.f. 148-20 149°C.

EJEMPLO 58

3,4-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

25 Sobre una solución de 25,4 g (0,1 moles) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)anilina en 180 ml de xileno a 0-5°C, se añaden 7,4 g (0,05 moles) de diclorofosfito de etilo.

341316



1 La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 ó  
3 horas o hasta que cesa el desprendimiento de cloruro  
de hidrógeno. Se añaden 29,6 g (0,1 moles) de ácido 3,5-  
dibromosalicílico y se continúa calentando a reflujo du-  
5 rante 4 horas. La solución se concentra por destilación  
hasta 60 ml y el producto se cristaliza por adición de  
50 ml de n-hexano. Por recristalización en benceno, se  
obtiene 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicil-  
anilida pura, p.f. 172-175°C.

10

EJEMPLO 59

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se añaden 5,6 ml (0,06 moles) de tricloruro de fós-  
foro, a la temperatura ambiente, sobre una solución de  
32,5 g (0,13 moles) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)anilina  
15 en 400 ml de clorobenceno. La solución se deja en reposo  
durante 10 minutos y a continuación se calienta a reflu-  
jo durante 4 horas o hasta que se ha desprendido todo el  
cloruro de hidrógeno. Se enfría la solución a la tempera-  
tura ambiente, se separa por filtración el material inso-  
20 luble y el producto intermedio de fosforazo crudo se ob-  
tiene por concentración a vacío. Se añaden 5,54 g (18,7  
milimoles) de ácido 3,5-dibromosalicílico sobre una solu-  
ción de 5 g (9,4 milimoles) del derivado de fosforazo in-  
termedio en 50 ml de clorobenceno. La mezcla se calienta  
25 a 110°C durante 2½ horas y después se filtra y se concen



JUN. 1967

1 tra a 40 ml. Al enfriar cristaliza el producto, que se  
recoge por filtración y, después de lavar con cloroben-  
ceno frío y éter de petróleo, se obtiene 3,5-dibromo-  
3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida prácticamen-  
5 te pura, p.f. 170-173°C.

EJEMPLO 60

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se calientan 7,62 g (0,03 moles) de 3-cloro-4-(p-  
clorofenoxi)anilina a 150-180°C, en atmósfera de nitróge-  
10 no, con 0,27 g (0,01 moles) de aluminio metálico finamen-  
te dividido hasta que prácticamente se ha consumido todo  
el aluminio. La mezcla se suspende después en 75 ml de  
clorobenceno y sobre esta suspensión se añaden, con agi-  
tación, 2,96 g (0,01 moles) de ácido 3,5-dibromosalicíli-  
15 co en 25 ml de clorobenceno. Después de ceder la reac-  
ción exotérmica que se produce, se completa la reacción  
calentando la mezcla a reflujo durante 1 hora. A conti-  
nuación se enfría la mezcla y se filtra para separar los  
materiales insolubles y el filtrado se lava con ácido  
20 clorhídrico diluido para eliminar la amina que no ha reac-  
cionado. Después la solución se concentra a vacío hasta  
unos 50 ml y la papilla espesa resultante se filtra y se  
lava con nafta de petróleo. El residuo se disuelve en  
benceno caliente, se filtra para separarlo del material  
25 insoluble y el filtrado se enfría a la temperatura am-



JUN. 1967

1 biente. El producto se precipita mediante adición de  
nafta de petróleo y, después de recogido por filtra-  
ción y seco, se obtiene 3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-  
clorofenoxi)salicilanilida prácticamente pura, p.f.  
5 171-172°C.

#### EJEMPLO 61

#### 3-Nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Sobre una solución de 39,4 g (0,1 moles) de carbo-  
nato de bis-(2,4-dinitrofenilo) en 200 ml de acetato de  
10 etilo se añaden, a lo largo de 3 horas, 25,4 g (0,1 mo-  
les) de 3-cloro-4-(p-clorofenoxi)anilina, a la tempera-  
tura ambiente. El carbamato intermedio se precipita por  
adición de éter de petróleo, se filtra y se lava con éter  
de petróleo. A continuación el carbamato se mezcla con  
15 26,2 g (0,1 moles) de ácido 3-nitro-5-bromosalicílico y  
la mezcla se calienta, en forma de masa fundida, a 115°C  
durante 35 minutos. La masa fundida se disuelve después  
en 40 ml de acetona y el producto se cristaliza por adi-  
ción de 180 ml de metanol, dando, después de filtrar y  
20 secar, 3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)sali-  
cilanilida prácticamente pura, p.f. 148-151°C.

#### EJEMPLO 62

En las pruebas de eficacia contra las infecciones  
de F. hepatica producidas naturalmente en corderos, se  
25 administran los siguientes compuestos en una dosis oral



1       única en cápsula de gelatina. La eficacia se determina  
en la forma establecida en el Ejemplo 34. Los animales  
se sacrifican alrededor de una semana después de la ad-  
ministración de la dosis. Se indican los valores de  
5       las dosis a los que se obtienen resultados efectivos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>
	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(o,p-dicloro- fenoxi)salicilanilida	20
10	3,5-dibromo-4'-(p-clorofenoxi)salicil- anilida	20
	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(m,p-diclorofe- nox)isalicilanilida	20
	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(m-bromofenoxi)- salicilanilida	60
15	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(m-metil-p-clo- rofenoxi)salicilanilida	20
	3,5-dibromo-4'-cloro-3'-(p-clorofenoxi)- salicilanilida	10
20	3,5-dibromo-3'-bromo-4'-(p-bromofenoxi)- salicilanilida	60
	3,5-dibromo-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)- salicilanilida	20
	3,5-dibromo-4'-(p-fluorfenoxi)salicilanilida	10
25	3-nitro-5-bromo-3'-cloro-4'-(p-clorofeno- xi)salicilanilida	5

341316



JUN 1967

1 Las sustancias comprendidas dentro de la Fórmula  
I dada anteriormente en las que A representa un radical  
acilo, como alcanóilo inferior o aróilo, presentan una  
actividad contra las lombrices del hígado prácticamente  
5 equivalente a la de los compuestos no acilados. Estos  
acil-derivados se obtienen haciendo reaccionar el cloru  
ro de 2-acilbenzóilo apropiadamente sustituido con el  
4-aminobifenilo apropiadamente sustituido o bien acilan  
do la salicilanilida con un agente acilante, por ejem  
10 plo anhídrico acético en piridina. El cloruro de 2-acil  
benzóilo con el sustituyente Y en el anillo se obtiene  
a partir del ácido salicílico adecuadamente sustituido,  
por acilación del ácido libre con un anhídrido de ácido  
15 o ácido sulfúrico y tratando el compuesto 2-aciloxi re  
sultante, por ejemplo, con cloruro de tionilo o pentaclo  
ruro de fósforo para producir cloruro de benzóilo susti  
tuido en el núcleo con un radical 2-aciloxi.

EJEMPLO 63

20 2-Acetoxi-3'-cloro-4'-(p-clorofenoxi)-3,5-dibromobenza-  
nilida

Se calienta a reflujo, con agitación, una mezcla de  
31,3 g (0,123 moles) de 4-amino-2,4'-diclorobifenil-éter  
y 90 ml de tolueno anhidro y se añade, gota a gota, una  
25 solución de 43,7 g de cloruro de 2-acetoxi-3,5-dibromo-



1 benzofilo en 125 ml de tolueno. Después de 6 horas de  
reflujo, la mezcla de reacción se deja enfriar a la tem-  
peratura ambiente y después se concentra a vacío hasta  
5 dar un aceite de color pardo. Este aceite se recoge en  
cloroformo y se lava con ácido clorhídrico diluido y  
solución diluida de bicarbonato sódico y de nuevo se  
concentra a vacío hasta dar un aceite de color pardo. Es-  
te se cristaliza en una mezcla de benceno-petróleo-ben-  
ceno y después se recristaliza dos veces en isopropa-  
10 nol, dando 33,5 g de 2-acetoxi-3'-cloro-4'-(p-clorofe-  
noxi)-3,5-dibromobenzanilida, p.f. 147-148°C.

EJEMPLO 64

3,5-Dibromo-3'-cloro-4'-(p-bromo-m-trifluormetilfenoxi)-  
salicilanilida

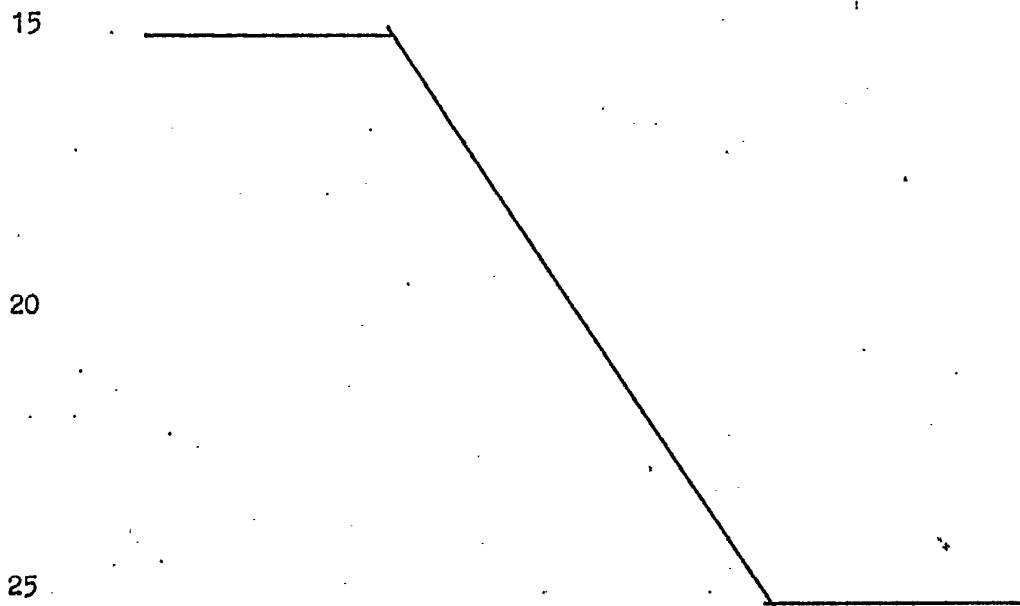
15 . Sobre una solución calentada a reflujo de 0,925 g  
(0,00252 moles) de 4-amino-4'-bromo-2-cloro-3'-trifluor  
metilbifenil-éter en 5 ml de tolueno se añade, gota a  
gota, una solución de 0,899 g (0,00252 moles) de cloruro  
de 2-acetoxi-3,5-dibromobenzofilo en 5 ml de tolueno, con  
20 intensa agitación. Cuando la adición es completa, se con-  
tinúa calentando a reflujo durante 6 horas. El producto  
se deja cristalizar durante la noche y se recoge por fil-  
tración. El rendimiento es de 0,800 g de 2-acetoxi-3,5-  
dibromo-3'-cloro-4'-(p-bromo-m-trifluormetilfenoxi)benza-  
25 nilida cruda. Este producto se suspende inmediatamente



JUN. 1967

1 en 9 ml de etanol y se lleva a ebullición en baño de  
vapor. Sobre la mezcla de reacción hirviendo se añade  
una solución de 0,57 g de hidróxido potásico en 3 ml  
de agua. Inmediatamente se produce la disolución. Mien  
5 tras la solución está todavía templada, se acidula con  
ácido clorhídrico concentrado. Se forma un precipitado  
de color pardo que se recoge por filtración y se lava  
con agua. El precipitado crudo se cristaliza varias ve  
ces en benceno-petróleo-benceno, dando cristales de co  
10 lor pardo, p.f. 165-168°C. El producto se recristaliza  
en etanol acuoso dando cristales con un punto de fusión  
de 168-169°C.

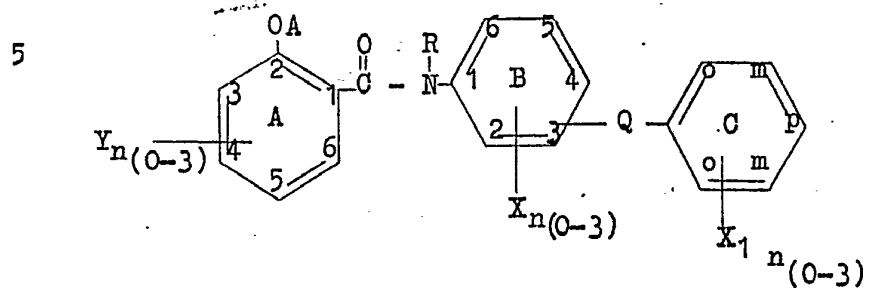
En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita, recaerá sobre las siguientes:



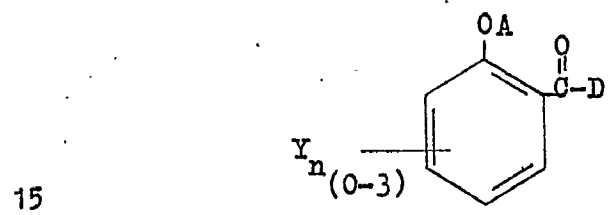


REIVINDICACIONES

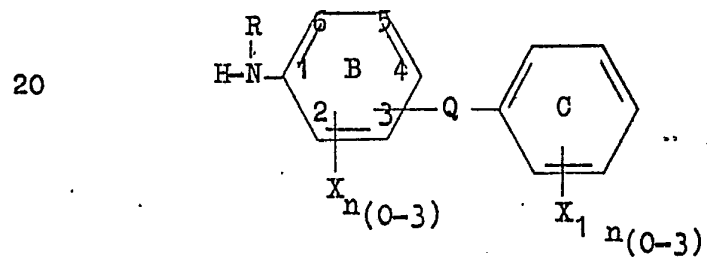
1. Un procedimiento para la preparación de una salicilánilida de fórmula:



10 que consiste en hacer reaccionar un derivado de ácido salicílico activado de fórmula



con una amina de fórmula



25 donde A es hidrógeno o acilo; Y es halógeno, hidroxilo, haloalquilo, alquilo inferior, alcoxilo o nitro; D

341316



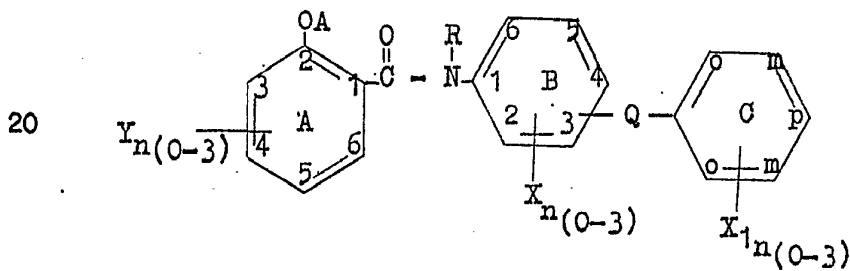
2 JUN 1967

1 es un grupo activador seleccionado entre halógeno, amino, O-alquilo, O-arilo, OCOO-alquilo, OCOO-arilo, mercapto, hidroxilo, S-alquilo, S-arilo, N-alquilacilimido, N-arilacilimido y azido; X y X<sub>1</sub> son halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, nitro, ciano, alcoxilo halogenado, alquiltio halogenado, hidroxilo, amino, alquilamino, o alcanoilamino; Q es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, alquilenilo, alquilenoxi, carbonilo o carboxamida; y R es hidrógeno, alquilo inferior o el resto de un ácido alcanoico, con la condición de que el anillo C está unido al anillo B en la posición 3 o 4 del anillo B.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que el grupo activador es halógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que el grupo activador es amino.

4. Un procedimiento para la preparación de una salicilanilida de fórmula

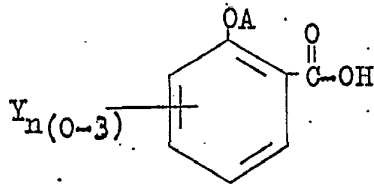


25 que consiste en hacer reaccionar un derivado de ácido salicílico sustituido de fórmula

341316



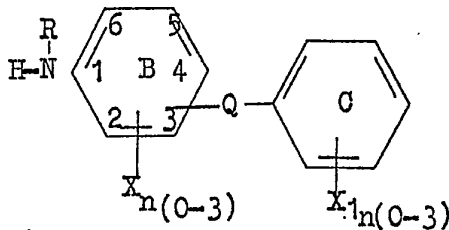
1



5

con una amina de fórmula .

10



15

en presencia de un promotor de la reacción, donde A es hidrógeno o acilo; Y es hidroxilo, halógeno, haloalquilo, alquilo inferior, alcoxilo o nitro; X y X<sub>1</sub> son halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, nitro, ciano, alcoxilo halogenado, alquiltio halogenado, hidroxilo, amino, alquilamino o alcancilamino; Q es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, alquilenno, alquilenoxi, carbonilo o carboxamida; y R es hidrógeno, alquilo inferior o el resto de un ácido alcanoico, con la condición de que el anillo C esté unido al anillo B en la posición 3 o 4 del anillo B.

20

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4 en el que el promotor de la reacción es un halofosfito de alquilo, un alcoxiacetileno, un haloformiato de alquilo o un alcóxido o hidróxido metálico y trióxido de azufre.

25

341316



JUN 1967

1           6. Un procedimiento según la Reivindicación 4 en el que el promotor de la reacción es N,N'-carbonildi-imidazol, dicitclohexilcarbodi-imida o 5-fenilisoaxazolio-3'-sulfonato de N-etilo.

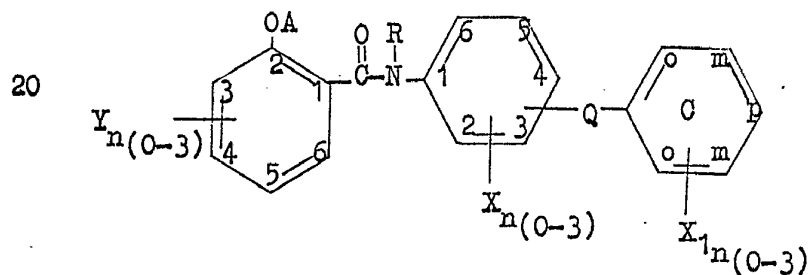
5           7. Un procedimiento según la Reivindicación 4 en el que la reacción entre la amina y el ácido es provocada por el calor.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 4 en el que el promotor de la reacción es un dihalofosfito de alquilo, un halofosfito de dialquilo, un pirofosfito de tetra-alquilo o un metafosfato de alquilo.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 4 en el que el promotor de la reacción es un fosfito de imidazol.

15          10. Un procedimiento según las Reivindicaciones 8 y 9 en el que el sustituyente metálico es arsénico.

11. Un procedimiento para la preparación de una salicilanilida de fórmula

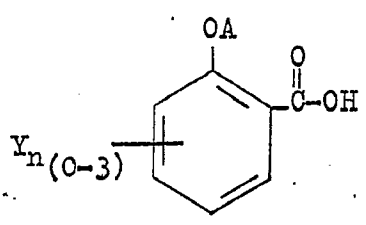


25 que consiste en hacer reaccionar un ácido salicílico sustituido de fórmula

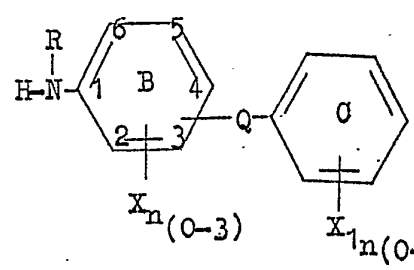
341316



1



5 con una amina de fórmula



10

activada por reacción con un derivado de fósforo seleccionado entre el grupo formado por (1) pirofosfito de alquilo terciario, halofosfito de dialquilo, dihalofosfito de alquilo, dihalofosfato de alquilo, halofosfato de dialquilo, dihalofosfato de arilo, halofosfato de diarilo y ácido dihalofosfórico o (2) el grupo formado por oxiclорuro de fósforo y tricloruro de fósforo, donde A es hidrógeno o acilo; Y es halógeno, hidroxilo, haloalquilo, alquilo inferior, alcoxilo o nitro; X y X<sub>1</sub> son

20 halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, nitro, ciano, alcoxilo halogenado, alquiltio halogenado, hidroxilo, amino, alquilamino o alcancilamino; Q es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, alquilenos, alquilenoxi, carbonilo o carboxamida; y R es hidrógeno, alquilo inferior

25 o el resto de un ácido alcancico, con la condición de

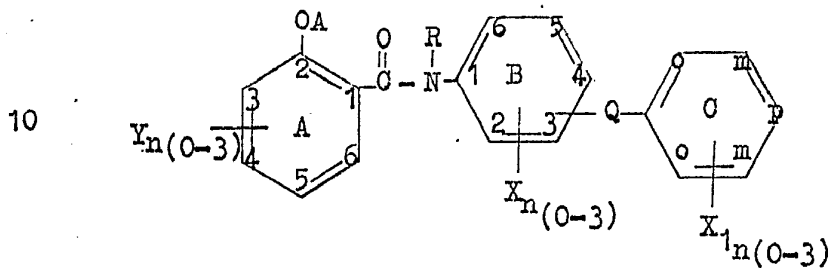


JUN 1967

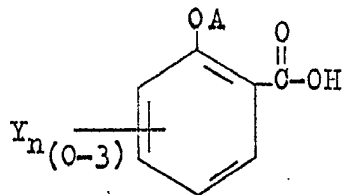
1 que el anillo C está unido al anillo B en la posición  
3 o 4 de este último anillo.

12. Un procedimiento según la Reivindicación  
11 en el que el agente activador es tricoloruro de fós  
5 foro.

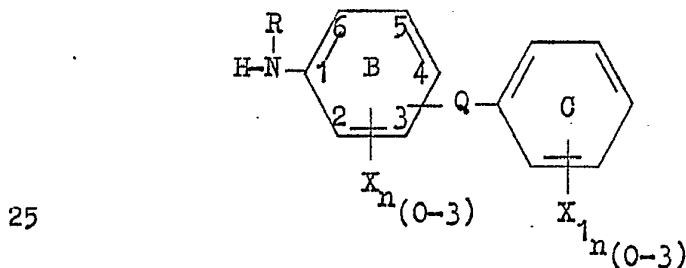
13. Un procedimiento para la preparación de  
una salicilanilida de fórmula



15 que consiste en hacer reaccionar un ácido salicílico  
sustituído de fórmula



20 con una amina de fórmula

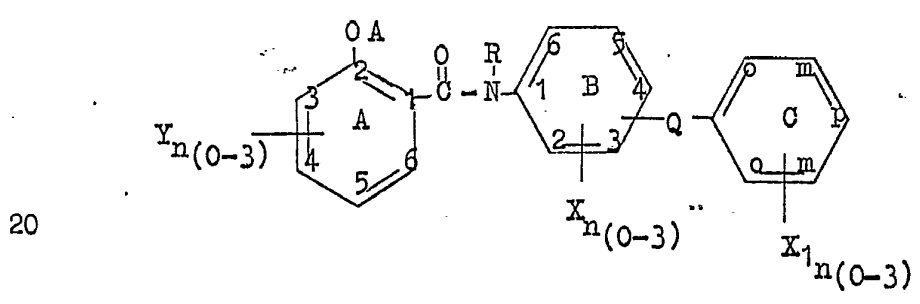


341316

2 JUN 1957

1 activada por reacción con (1) un metal seleccionado en  
 2 tre el grupo formado por aluminio y magnesio, (2) tri-  
 3 cloruro de boro o (3) carbonato de 2,4-dinitrofenilo,  
 4 donde A es hidrógeno o acilo; Y es halógeno, hidroxilo,  
 5 haloalquilo, alquilo inferior, alcoxilo o nitro; X y  
 6 X<sub>1</sub> son halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, nitro,  
 7 ciano, alcoxilo halogenado, alquiltio halogenado, hidro  
 8 xilo, amino, alquilamino o alcanoilamino; Q es oxígeno,  
 9 azufre, sulfinilo, sulfonilo, alquilenoxi, alquilenoxi,  
 10 carbonilo o carboxamida; y R es hidrógeno, alquilo in-  
 11 ferior o el resto de un ácido alcanoico, con la condi-  
 12 ción de que el anillo C está unido al anillo B en la po-  
 13 sición 3 o 4 de este último anillo.

14 Un procedimiento para la preparación de una  
 15 salicilanilida de fórmula



21 que consiste en hacer reaccionar un derivado de ácido  
 22 salicílico sustituido con una anilina sustituida, en  
 23 presencia de un promotor de la reacción, o bien que  
 24 consiste en activar el derivado de ácido salicílico y  
 25



2 JUN. 1967

1       hacerlo reaccionar con el derivado de anilina sustitui  
do o en activar el derivado de anilina sustituido y ha  
cerlo reaccionar con el derivado de ácido salicílico,  
donde A es hidrógeno o acilo; Y es halógeno, hidroxilo,  
5       haloalquilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, o ni  
tro; X y X<sub>1</sub> son halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi  
lo, alcoxilo halogenado, alquiltio halogenado, nitro,  
ciano, hidroxilo, amino, alquilamino o alcanoilamino;  
Q es un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo sulfi-  
10       nilo, sulfonilo, alquileno, alquilenoxi, carbonilo o  
carboxamido; y R es hidrógeno, alquilo o un resto de  
ácido alcanico, con la condición de que el anillo C es  
tá unido al anillo B en la posición 3 o 4 de este últi-  
mo anillo.

15               15. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-  
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SALICI-  
LANILIDA".

20               Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de cien páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 2 de Junio 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

341316

- 100 -

25