

360541



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.E.
CLASE <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALICILANILIDAS SUSTITUIDAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 687.102, del 1 de Diciembre de 1.967.

-. - . -

GC.

POOR
QUALITY

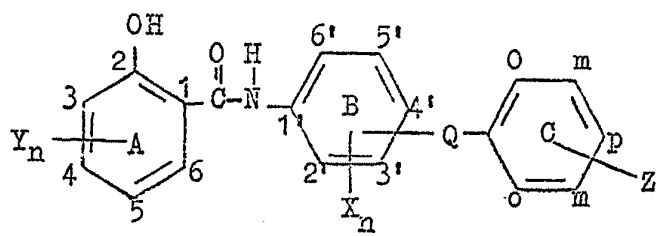
22 No

RESUMEN DEL INVENTO

El objeto de este invento es proporcionar un procedimiento para la preparación de salicilanilidas selectivamente sustituidas con un grupo fenoxi o feniltio unido a la porción anilida por cualquier átomo de carbono sin sustituyentes de dicha porción anilida. Las salicilanilidas son útiles en el tratamiento de las enfermedades parasitarias y son especialmente eficaces contra la lombriz del hígado.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

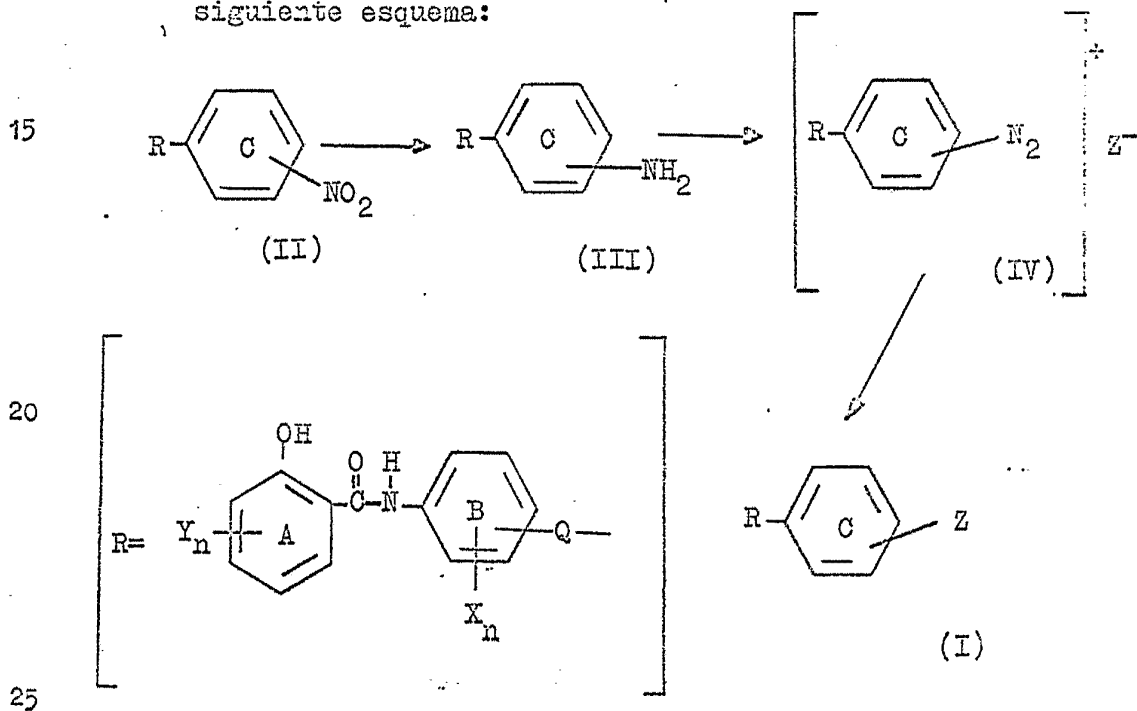
De acuerdo con el presente invento, se ha encontrado que el sustituyente aromático de una fenoxicalicilanilida o feniltiosalicilanilida apropiadamente sustituida puede ser sustituido selectivamente con halógeno, como cloro o bromo o con un grupo ciano por reducción de una nitrosalicilanilida apropiadamente sustituida al correspondiente amino-derivado, diazotación del amino-derivado en presencia de una sal metálica e hidrólisis del complejo metálico formado para obtener la salicilanilida sustituida. Los compuestos que pueden ser preparados de esta forma responden a la siguiente fórmula general:





1 donde n vale 0-3; Y es halógeno como cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alquilo inferior como metilo, etilo, butilo y pentilo, haloalquilo inferior como trifluormetilo o alcoxilo inferior como metoxi, etoxi, o amiloxi; X es
 5 halógeno como cloro, bromo y yodo, alquilo inferior como metilo, propilo y pentilo, haloalquilo inferior como trifluormetilo, alcoxilo inferior halogenado como cloro-metoxi, cloroetoxi y clorobutoxi, alcoxilo inferior como metoxi, propoxi y amiloxi o hidroxilo; Q es oxígeno o azufre; y Z es un miembro seleccionado entre el grupo
 10 formado por cloro, bromo y ciano.

La reacción general puede ser descrita mediante el siguiente esquema:





1 donde n, Q, X, Y y Z son los definidos anteriormente.

Por el término "apropiadamente sustituida" se entiende que los sustituyentes Y y X que se desea encontrar en el producto final están presentes en las salicil-anilidas de partida.

5 La primera etapa en el procedimiento implica la reducción de una nitrofenoxisalicilanilida o nitrofeniltiosalicilanilida sustituida al correspondiente amino-derivado. Puede emplearse cualquier sistema capaz de reducir un grupo nitro, tal como cloruro estannoso en ácido clorhídrico o polvo de hierro y ácido acético o clorhídrico diluidos o la reducción catalítica con hidrógeno. La reducción catalítica es el método preferido y puede realizarse en disolventes como dioxano, alcohol, acetona, acetato de etilo, éter y similares. Para esta reducción son adecuados los catalizadores como el níquel Raney, paladio y platino. La hidrogenación puede realizarse a temperaturas comprendidas entre la ambiente y unos 150°C. La reacción generalmente cesa, o se interrumpe, después de haberse absorbido 3 equivalentes de hidrógeno, después de lo cual se separa el catalizador, generalmente por filtración, y el filtrado se emplea para la etapa de diazotación. Según el disolvente empleado en la diazotación, el filtrado puede ser utilizado directamente o bien se puede separar el disolvente y vol-

10
15
20
25



1 ver a disolver el residuo en el disolvente utilizado en
la diazotación. Debe entenderse que cuando se dispone de
un compuesto amínico apropiadamente sustituido, es innec-
5 cesaria la operación de reducción y la primera etapa del
proceso será la diazotación del amino-derivado.

La etapa de diazotación se lleva a cabo haciendo
reaccionar con ácido nitroso una aminofeniltiosalicil-
anilida o aminofenoxisalicilanilida apropiadamente sus-
tituida. Un método preferido de llevar a cabo la diazota-
10 ción consiste en disolver primero la salicilanilida en un
disolvente adecuado, como acetonitrilo, dioxano, tetrahi-
drofurano, metilcellosolve y alcohol isopropílico, y aña-
dir esta última solución, con agitación, a una solución
saturada con óxido nítrico y conteniendo alrededor de un
15 equivalente de la sal metálica que se va a utilizar. La
sal metálica particular empleada dependerá de si el anión
que se va a sustituir en el anillo aromático es cloro,
bromo, o un grupo ciano. Como cationes pueden emplearse
los metales como cobre, cobalto y hierro. No obstante,
20 las sales metálicas preferidas son las sales de cobre co-
mo el cloruro cúprico, el bromuro cúprico y el cianuro
cúprico. También puede emplearse cobre finamente dividi-
do, polvo de cinc y solución de sulfato de cobre como
promotor de la sustitución y además son eficaces en can-
25 tidades catalíticas. Cuando se emplea el óxido nítrico



1 como fuente de ácido nitroso, la diazotación transcurre
generalmente a la temperatura ambiente en atmósfera de
óxido nítrico y la agitación se prosigue durante 1 a 2
horas para asegurar una reacción completa. No obstante
5 también son adecuadas las temperaturas comprendidas entre
15° y 50°C. A continuación la mezcla de reacción se dilu-
ye con agua para descomponer el complejo metálico inter-
medio formado y la solución resultante se acidula por
adición de un ácido, como ácido clorhídrico o bromhídrico
10 diluídos. La solución acuosa se extrae con un disolvente
adecuado, como clorobenceno, y el extracto se concentra
y después se diluye con un disolvente apropiado, como
nafta de petróleo, para inducir la precipitación de la
salicilanilida sustituida. La salicilanilida sustituida
15 cruda se recoge después y se purifica por filtración y
recristalización o por otras técnicas conocidas.

La etapa de diazotación también puede llevarse a
cabo en una solución acuosa ácida como ácido clorhídri-
co, ácido acético o ácido sulfúrico acuosos. Cuando se
emplean estas soluciones, la reacción general puede trans-
20 currir a temperaturas comprendidas entre 0° y 70°C. No
obstante, la etapa de diazotación se realiza generalmen-
te a temperaturas comprendidas entre 0° y 5°C. Cuando se
emplea una solución acuosa, una fuente conveniente de
ácido nitroso es un nitrito metálico como el nitrito só-
25



1 dico o potásico. El complejo metálico se descompone ca-
lentando suavemente la mezcla de reacción a unos 40-80°C
con desprendimiento de nitrógeno. Cuando el anión que se
desea sustituir es un cloruro, se emplea un cloruro metá-
5 lico como el cloruro cuproso en ácido clorhídrico. Cuan-
do el anión que se desea sustituir es un bromuro, la ani-
na se diazota en una solución de ácido sulfúrico y el sul-
fato de arildiazonio resultante se trata con una solución
de un bromuro metálico, como bromuro cuproso en ácido
10 bromhídrico en exceso. Cuando se desea como sustituyente
el ión nitrilo, la sal de diazonio se trata con una solu-
ción de cianuro cuproso en cianuro potásico en exceso.
Además del óxido nítrico y de los nitritos metálicos, pue-
den emplearse como fuente de ácido nitroso los ésteres
15 del ácido nitroso, como nitrito de etilo y nitrito de am-
lo. La solución acuosa se extrae con un disolvente adecua-
do, como clorobenceno y la salicilanilida se purifica ac-
diante técnicas conocidas.

Las salicilanilidas que pueden ser preparadas por
20 el procedimiento aquí descrito tienen utilidad en el cam-
po de la terapia animal. Son activos agentes antihelminti-
cos y son especialmente eficaces contra la lombriz del
hígado madura e inmadura de las especies Fasciola circan-
tica y Fasciola hepatica, la lombriz del hígado común en
25 el ganado ovino y bovino. En general, se consigue un tra-



21

1 tamamiento eficaz contra la lombriz cuando el compuesto se
 administra en una dosis única eficaz a niveles comprendi-
 dos entre 1 y 300 mg/kg de peso corporal del animal.

5 En general, se emplean composiciones que contie-
 nen el compuesto antihelmíntico activo; las cantidades de
 ingrediente antihelmíntico en la composición, así como
 los constituyentes restantes, varían de acuerdo con el
 tipo de tratamiento empleado, el animal huésped y la en-
 fermedad parasitaria particular en tratamiento.

10 Los compuestos que pueden ser preparados por los
 procedimientos aquí descritos pueden ser administrados
 de diversas formas, dependiendo del tipo particular de
 animal de que se trate, del tipo de tratamiento antihel-
 míntico normalmente administrado a dicho animal, de los
15 materiales empleados y de los helmintos particulares que
 se están combatiendo. Se prefiere administrarlos en una
 sola dosis eficaz por vía oral o parentérica, preferible-
 mente por vía oral, en el momento en que aparece o se sos-
 pecha la infección de lombrices o nematodos. Pueden ser
20 empleados solos o en combinación con otros antihelmínti-
 cos, parasiticidas o antibacterianos.

 Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustra-
 tivos y no limitativos:

25



EJEMPLO 1

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

1
5
10
15
20
25

Se disuelven 50,6 g (0,1 moles) de 3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida en 500 ml de dioxano. Se añaden 2 cucharaditas de níquel Raney y la solución se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²). La absorción de hidrógeno cesa cuando se han absorbido aproximadamente 3 equivalentes. Entonces se separa el catalizador por filtración y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se disuelve en 75 ml de acetonitrilo y se añade con agitación a una solución de 17,0 g (0,1 moles) de hidrato de cloruro cúprico en 250 ml de acetonitrilo saturado con óxido nítrico. La reacción se prosigue durante 1 hora a la temperatura ambiente en atmósfera de óxido nítrico, después de lo cual la mezcla de reacción se diluye con 1 litro de agua, se acidula con ácido clorhídrico al 20 % y se extrae con 200 ml de clorobenceno. El extracto en clorobenceno se concentra hasta volumen reducido y después se diluye con un volumen igual de nafta de petróleo. Se separa un sólido de la solución que se filtra y se lava con nafta de petróleo. Al secar se obtiene 3,5-dibromo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 166-168°C.

Cuando en la reacción anterior se emplean 5'-cloro-3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)-salicilanilida, 3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida y



22

1 3,5-dibromo-3'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida en lugar de
3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida, se obtienen
3'-cloro-3,5-dibromo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida,
3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida y
5 3,5-dibromo-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida.

EJEMPLO 2

3'-Cloro-3,5-diiodo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida

Se disuelven 6,37 g (0,01 moles) de 3'-cloro-3,5-
diiodo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida en 50 ml de dioxano.
10 Se añaden 2 cucharaditas de níquel Raney y la solución
se hidrogena a 45 psi (3,2 kg/cm²). La absorción de hidrógeno
cesa después de que se han absorbido aproximadamente
3 equivalentes. El catalizador se separa por filtración y
el disolvente se elimina a vacío. El residuo se disuelve
15 en 15 ml de acetonitrilo y esta última solución se añade
con agitación a una solución de 1,70 g (0,01 moles) de di-
hidrato de cloruro cúprico en 25 ml de acetonitrilo saturado
con óxido nítrico. La reacción prosigue durante 60
minutos a la temperatura ambiente en atmósfera de óxido ní-
20 trico. A continuación se diluye la mezcla de reacción con
100 ml de agua acidulada con ácido clorhídrico al 20 % y
se extrae dos veces con 20 ml de clorobenceno. El extracto
en clorobenceno se concentra después hasta volumen reducido
y se diluye con un volumen igual de nafta de petróleo.
25 Se separa un sólido de la solución y se filtra y lava



2.1

1 con nafta de petróleo. Al secar se obtiene 3'-cloro-3,5-
diyodo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, p.f. 175-177°C.

Cuando en el procedimiento anterior se emplean
3,5-diyodo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida, 3,5-diyodo-
5 6-hidroxi-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida y 3,5-diyodo-
3'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida en lugar de 3'-cloro-
3,5-diyodo-4'-(p-clorofenoxi)salicilanilida, se obtienen
respectivamente 3,5-diyodo-4'-(p-clorofenoxi)salicilani-
lida, 3,5-diyodo-6-hidroxi-4'-(p-clorofenoxi)salicilani-
10 lida y 3,5-diyodo-3'-(p-clorofenoxi)salicilanilida.

EJEMPLO 3

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

Se disuelven 5,06 g (0,01 moles) de 3,5-dibromo-
4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida en 45 ml de dioxano. Se
15 añaden 2 cucharaditas de níquel Raney y la solución se hi-
drogen a 40 psi (2,8 kg/cm²). La absorción de hidrógeno
cesa después de que se han absorbido aproximadamente 3
equivalentes. El catalizador se separa por filtración y
el disolvente se elimina a vacío. A continuación se di-
20 suelve el residuo en 10 ml de acetonitrilo y esta solu-
ción se añade con agitación a una solución de 2,23 g (0,01
moles) de bromuro cúprico en 30 ml de acetonitrilo satu-
rado con óxido nítrico. La reacción prosigue durante 65
minutos a la temperatura ambiente en atmósfera de óxido
25 nítrico. Una vez completada la reacción, la mezcla se di-



1 luye con 120 ml de agua, se acidula con ácido clorhídri-
co al 20 % y se extrae con dos porciones de 15 ml de clo-
robenceno. El extracto en clorobenceno se concentra has-
ta volumen reducido y después se diluye con un volumen
5 igual de nafta de petróleo. Se separa un sólido de la so-
lución, que se filtra y se lava con nafta de petróleo. Al
secar se obtiene 3,5-dibromo-4'-(p-bromofenoxi)salicil-
anilida, p.f. 172-173°C.

Cuando en el procedimiento anterior se emplean
10 3,5,6-tricloro-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida, 3,5-di-
bromo-3'-metoxi-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida y 3,5-
dibromo-3'-trifluormetil-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida
en lugar de 3,5-dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida,
se obtienen respectivamente 3,5,6-tricloro-4'-(p-bromofe-
15 noxi)salicilanilida, 3,5-dibromo-3'-metoxi-4'-(p-bromofe-
noxi)salicilanilida y 3,5-dibromo-3'-trifluormetil-4'-(p-
bromofenoxi)salicilanilida.

EJEMPLO 4

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

20 Se disuelven 5,08 g (0,01 moles) de 3,5-dibromo-
4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida en 50 ml de dioxano. Se
añaden 2 cucharaditas de níquel Raney y la solución se hi-
drogena a 40 psi (2,8 kg/cm²). La absorción de hidrógeno
cesa cuando se han absorbido aproximadamente 3 equivalen-
25 tes, después de lo cual se separa el catalizador por fil



1' tración y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se
disuelve en 3 ml de ácido clorhídrico concentrado y se di
luye con 15 ml de agua. La solución se enfría a 0-5°C ne-
5 diante refrigeración externa con agitación. Se añade una
solución acuosa de nitrito sódico en porciones, con agi-
tación, hasta que la mezcla de reacción da un ensayo posi-
tivo para el exceso de ácido nitroso con papel de yoduro
potásico y almidón. Se añade a la solución de sal de dia-
zonio una solución de 1,16 g (0,01 moles) de cianuro cu-
10 proso y 1,20 g (0,02 moles) de cianuro potásico en 15 ml
de agua. El complejo metálico escasamente soluble se sedi-
menta de la solución y la mezcla se calienta a 50°C, con
desprendimiento de nitrógeno, durante 30-50 minutos. A
continuación la solución acuosa se extrae con clorobence-
15 no y los extractos se concentran hasta volumen reducido.
Se añade nafta de petróleo al concentrado y el precipita-
do que se forma se recoge por filtración y se lava con
nafta de petróleo. Al secar se obtiene 3,5-dibromo-4'-(p-
cianofenoxi)salicilanilida, p.f. 225-227°C.

20 Cuando en el procedimiento anterior la diazota-
ción se efectúa en ácido sulfúrico en lugar de en ácido
clorhídrico y el sulfato de arildiazonio resultante se
trata con una solución de bromuro cuproso en ácido brom-
hídrico en exceso, en lugar de hacerlo con cloruro cupro-
25 so en ácido clorhídrico, se obtiene 3,5-dibromo-4'-(p-

22 NOV.



1 bromofenoxi)salicilanilida.

EJEMPLO 5

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

5 Se disuelven 5,24 g (0,01 moles) de 3,5-dibromo-
4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida en 55 ml de dioxano. Se
añaden 2 cucharaditas de níquel Raney y la solución se hi-
drogena a 45 psi (3,2 kg/cm²). La absorción de hidrógeno
cesa después de haberse absorbido aproximadamente 3 equi-
valentes. El catalizador se separa por filtración y el di-
10 solvente se elimina a vacío. El residuo se disuelve en 15
ml de acetonitrilo y se añade con agitación a una solución
de 2,23 g (0,01 moles) de bromuro cúprico en 25 ml de ace-
tonitrilo saturado con óxido nítrico. La mezcla de reac-
15 ción se agita durante 65 minutos a la temperatura ambien-
te en atmósfera de óxido nítrico. A continuación la mez-
cla de reacción se diluye con 125 ml de agua, se acidula
con ácido clorhídrico al 20 % y se extrae con dos porcio-
nes de 20 ml de clorobenceno. El extracto en clorobenceno
se concentra hasta volumen reducido y después se diluye
20 con un volumen igual de nafta de petróleo. Se separa un
sólido de la solución, que se filtra y lava con nafta de
petróleo. Al secar se obtiene 3,5-dibromo-4'-(p-bromofo-
feniltio)salicilanilida, p.f. 182-183°C.

25 Cuando en el procedimiento anterior se emplean
3'-cloro-3,5-dibromo-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida,



1 3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida
y 3'-cloro-3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-nitrofeniltio)sa-
licilanilida en lugar de 3,5-dibromo-4'-(p-nitrofeniltio)-
5 salicilanilida, se obtienen respectivamente 3'-cloro-3,5-
dibromo-4'-(p-bromofeniltio)salicilanilida, 3,5-dibromo-
6-hidroxi-4'-(p-bromofeniltio)salicilanilida y 3'-cloro-
3,5-dibromo-6-hidroxi-4'-(p-bromofeniltio)salicilanilida.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento
general de obtención de nitrosalicilanilidas y aminosalicilanilidas que son los materiales de partida del presente invento.

EJEMPLO 6

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

a. 4-(p-Nitrofenoxi)anilina

15 Una mezcla de 13,9 g (0,1 moles) de p-nitrofenol
y 7,15 g (0,13 moles) de hidróxido potásico se agita me-
cánicamente en un matraz de tres bocas y 250 cc de capa-
cidad, provisto de un termómetro, hasta que se obtiene
una mezcla homogénea. Tiene lugar una reacción exotérmi-
ca y la temperatura asciende hasta unos 60°C, después de
20 lo cual se añaden 7,5 g de una porción de 13,5 g (0,15
moles) de p-cloroanilina y la temperatura se eleva cuida-
dosamente hasta unos 120°C. Se inicia una reacción exo-
térmica que hace que la temperatura de la mezcla de reac-
ción ascienda hasta unos 140°C. Se deja que la temperatu-
25



1 ra de la mezcla descienda a 120°C y se añaden los 6,0 g
restantes de p-clorocanilina. Se eleva la temperatura lón
tamente hasta 130°C. De nuevo comienza una reacción exo-
térnica que hace que la temperatura ascienda hasta unos
5 150°C. A continuación se enfría la masa de reacción a
110°C y se añaden rápidamente con intensa agitación 25 ml
de agua que producen un precipitado cristalino. La mezcla
se filtra y se lava con agua. Al secar se obtiene 4-(p-
nitrofenoxi)anilina.

10 b. 3,5-Dibromo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida

Se suspenden 23,0 g (0,1 moles) de 4-(p-nitrofenoxi)anilina y 29,5 g (0,1 moles) de ácido 3,5-dibromosali-
cílico en 75 ml de clorobenceno, con agitación. Se añaden
4,3 ml (0,05 moles) de tricloruro de fósforo en chorro
15 lento. La mezcla se calienta a reflujo y el reflujo se pro-
sigue durante 3 horas, después de lo cual la mezcla se
filtra en caliente y se concentra a vacío. El sólido que
se forma al dejarla en reposo se filtra y se lava con ben-
cina de petróleo. Secando a vacío se obtiene 3,5-dibromo-
20 4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida.

Quando en el procedimiento anterior se emplea
p-nitrotiofenol en lugar de p-nitrofenol, se obtiene 3,5-
dibromo-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida.



22

1 EJEMPLO 7

3'-Cloro-3,5-diiodo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida

a. 3-Cloro-4-(p-nitrofenoxi)anilina

5 Se agita mecánicamente una mezcla de 1,39 g
(0,01 moles) de p-nitrofenol y 0,72 g (0,013 moles) de
hidróxido potásico en un matraz de tres bocas y 100 cc
de capacidad, provisto de un termómetro, hasta que se ob-
tiene una mezcla homogénea. Se produce una reacción exo-
térmica y la temperatura asciende hasta unos 60°C, des-
pués de lo cual se añaden 0,82 g de una porción de 1,62 g
10 (0,01 moles) de m,p-dicloroanilina y la temperatura se
eleva cuidadosamente hasta unos 125°C. Comienza una reac-
ción exotérmica que hace que la temperatura de la mezcla
de reacción ascienda hasta unos 138°C. Se deja que baje
15 la temperatura a 120°C y se añaden los 0,8 g restantes de
m,p-dicloroanilina. La temperatura se aumenta lentamente
hasta 130°C. De nuevo comienza una reacción exotérmica
que hace que la temperatura ascienda hasta unos 145°C. A
continuación se enfría la masa de reacción a 110°C y se
20 añaden rápidamente 10 ml de agua con intensa agitación,
formándose un precipitado cristalino. La mezcla se filtra
y se lava con agua. Al secar se obtiene 3-cloro-4-(p-nitro-
fenoxi)anilina.

b. 3'-Cloro-3,5-diiodo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida

25 Se suspenden 2,65 g (0,01 moles) de 3-cloro-4-(p-

22 NOV



1 nitrofenoxi)anilina y 3,89 g (0,01 moles) de ácido 3,5-
diyodosalicílico en 15 ml de clorobenceno, con agitación.
Se añaden 0,43 ml (0,005 moles) de tricloruro de fósforo
en chorro lento. La mezcla se calienta a reflujo y el re-
5 flujo se prosigue durante 3 horas después de lo cual la
mezcla se filtra en caliente y se concentra a vacío. El
sólido que se forma al dejarla en reposo se filtra y se
lava con bencina de petróleo. Al secar a vacío se obtie-
ne 3'-cloro-3,5-diyodo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida.

10 Cuando en el procedimiento anterior se emplea
p-nitrotiofenol en lugar de p-nitrofenol, se obtiene
3'-cloro-3,5-diyodo-4'-(p-nitrofeniltio)salicilanilida.

Aunque los ejemplos anteriores se refieran a com-
puestos específicos, los procedimientos pueden ser emplea-
dos para preparar cualquiera de los materiales de parti-
15 da utilizados en la realización de los procesos por reac-
ción de un derivado de haloanilina sustituida con un ni-
trofenol o nitrotiofenol o con un aminofenol o aminotio-
fenol y haciendo reaccionar los derivados de fenoxianili-
na o feniltioanilina resultantes con un derivado de áci-
do salicílico apropiadamente sustituido.
20

Las salicilanilidas sustituidas que pueden ser
preparadas por los procedimientos antes descritos son
compuestos nuevos que están descritos en una solicitud de
patente pendiente de mis colaboradores Arthur A. Patchett,
25

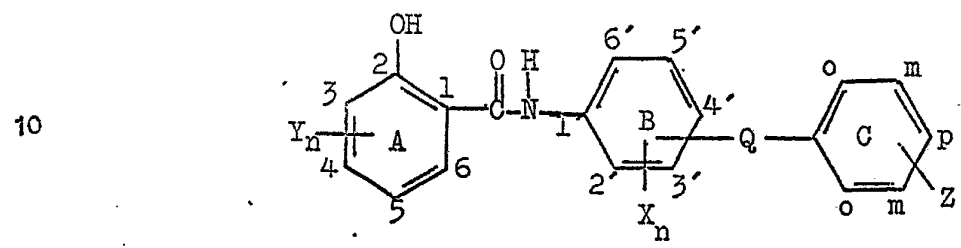


1 Helmut Mrozik y Dale R. Hoff, solicitud de patente esta-
dounidense nº 634.442, presentada el 28 de Abril de 1967.

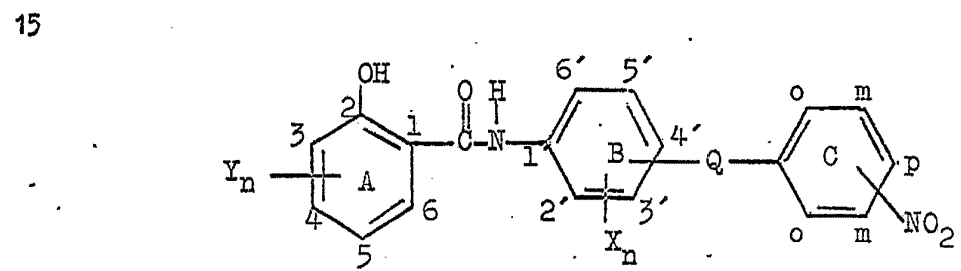
En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

5 - REIVINDICACIONES -

1.- Un procedimiento para la preparación de sali-
cilanilidas sustituidas de fórmula:



que consiste en reducir una nitrosalicilanilida de fór-
mula:



20 a la correspondiente aminosalicilanilida, diazotar es-
te último compuesto con ácido nitroso y tratar el dia-
zoderivado con una sal metálica en la que el metal es-
tá seleccionado entre el grupo formado por cobre, hie-
rro y cobalto y el anión está seleccionado entre el --
25 grupo formado por bromuro, cloruro y cianuro e hidroli

22 NOV 

1 zar el complejo metálico formado en el que n vale 0-3; Y
es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo in-
ferior y alcoxilo inferior; X es halógeno, alquilo infe-
5 rior, haloalquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxilo
inferior halogenado, alquiltio halogenado e hidroxilo; Q
es oxígeno o azufre; y Z es un miembro seleccionado entre
el grupo formado por cloro, bromo y ciano, con la condi-
ción de que el Anillo C está unido al Anillo B por cual-
quier átomo de carbono sin sustituyentes del Anillo B.

10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que la sal metálica es cloruro cúprico.

 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que la fuente de ácido nitroso es un nitrito metáli-
co.

15 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que la fuente de ácido nitroso es un óxido nítrico.

 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que la fuente de ácido nitroso es un éster alquíli-
co inferior de ácido nitroso.

20 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de 3'-cloro-3,5-diyodo-4'-(p-cloro-
fenoxi)salicilanilida, que consiste en hacer reaccionar
3'-cloro-3,5-diyodo-4'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida con
un agente reductor, diazotar la aminosalicilanilida re-
25 sultante con óxido nítrico en presencia de cloruro cúpri-



22

1 co e hidrolixar el complejo de cobre.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de 4'-cloro-3,5-dibromo-3'-(p-cloro-
fenoxi)salicilanilida, que consiste en hacer reaccionar
5 4'-cloro-3,5-dibromo-3'-(p-nitrofenoxi)salicilanilida --
con un agente reductor, diazotar la aminosalicilanilida
resultante con óxido nítrico en presencia de cloruro cú-
prico e hidrolizar el complejo de cobre.

8.- Se reivindica por último, como objeto sobre
10 el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALICILA-
NILIDAS SUSTITUIDAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en -
la presente memoria, que consta de veintidós páginas me-
15 canografiadas.

Madrid, 22 de noviembre de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25