

PATENTE DE INVENCION

=====
Case No. 543.

409519

- 6 DIC. 1972

Int. Cl.²: C07C // A61K

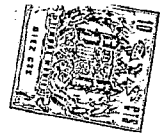
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALICILANILIDAS

=====
Solicitante: ICI AUSTRALIA LIMITED, entidad australiana, residente en 1 Nicholson Street, Melbourne, Victoria 3001, AUSTRALIA.
=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos útiles para destruir parásitos in-
ternos de animales de sangre caliente; en particular, la
invención se relaciona con un procedimiento para preparar
5. compuestos útiles para destruir tremátodos o nemátodos.



Un ejemplo de un tremátodo es la lombríz del hígado (Fasciola hepatica) la cual es un parásito de los conductos de bilis del hígado de rumiantes, tales como vacas, ovejas y cabras. La lombríz del hígado causa cada año una cantidad significativa de pérdidas económicas, no solo por la muerte del animal anfitrión sino también por la deterioración del valor de la carne y lana producida por los animales infectados. En las vacas, se presentará también una pérdida en el rendimiento de leche debido a la infección por la lombriz del hígado y, en adición, la pérdida obtenida mediante el desperdicio de los hígados infectados como alimentos para personas, puede ser también muy considerable.

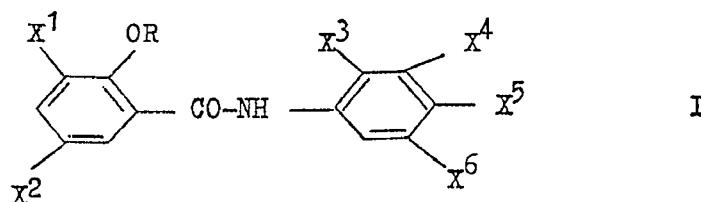
Un ejemplo de un nemátodo es Haemonchus contortus el cual es un nemátodo parasítico en el cuajar o cuarto estómago de los rumiantes. Este nemátodo es un parásito chupador de la sangre y cuando se presenta en grandes cantidades puede provocar una anemia y finalmente la muerte del anfitrión. También puede causar pérdidas enormes, no solo en el valor de los animales que puede destruir sino también en la producción disminuida de artículos comerciales, tales como lana y carne. Por consiguiente, existe una necesidad comercial para tratar los animales con productos químicos que sean a la vez seguros y eficaces para reducir la incidencia y severidad de las enfermedades provocadas por dichos tremátodos y nemátodos.

Con anterioridad se ha propuesto el empleo de ciertas salicilanilidas como destructores de lombrices. De este modo, la solicitud de Patente australiana No. 34.997/63 describe el empleo de 3,5,4'-trihalosalicilanilidas y la Patente australiana No. 277.925 describe el empleo de 3,5,3',4'-tetraclorosalicilanilida. La entidad solicitante ha descubierto



5. ahora una nueva clase de tetrahalosalicilanilidas que poseen una actividad lombricida inesperadamente elevada que hasta el presente era desconocida. Los compuestos obtenidos según esta invención son evidentemente superiores tanto a los compuestos trihalo de la solicitud de Patente australiana No. 34.997/63 como al compuesto tetracloro de la Patente australiana No. 277.925. Algunos de los presentes compuestos poseen también una elevada actividad contra nemátodos tales como Haemonchus contortus.

10. Por consiguiente, la invención proporciona una composición para erradicar ciertos parásitos internos en animales de sangre caliente, que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula general I:



15. en la que R es hidrógeno o acilo inferior; X^1 y X^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de bromo o yodo; X^3 , X^4 , X^5 y X^6 , que pueden ser iguales o diferentes, son cloro, bromo, yodo o hidrógeno; por lo menos dos y no más de dos de X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son hidrógeno y cuando X^3 es cloro, bromo o yodo, entonces X^4 y X^6 son ambos hidrógeno. Por el término acilo inferior se quiere dar a entender un grupo acilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; preferiblemente, el grupo acilo es acetilo. Con preferencia X^1 es igual que X^2 y dos de los radicales X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son iguales entre sí y son cloro o bromo.

20.

25.

Se ha descubierto que la 3,5-diyodo-2',4'-dibromosalicilanilida y la 3,5-diyodo-3',5'-diclorosalicilanilida,



y sus derivados acetilo, son de un interés particular para la erradicación de lombrices del hígado. Por ejemplo, la 3',5'-diyodo-2',4'-dibromosalicilanilida muestra actividad lombricida en ovejas, en dosis tan bajas como 1 mg/kg; en adición, su toxicidad mamífera es baja, habiéndose descubierto que dosis tan elevadas como 60 mg/kg no repercuten de forma desfavorable sobre las ovejas.

5.

10.

15.

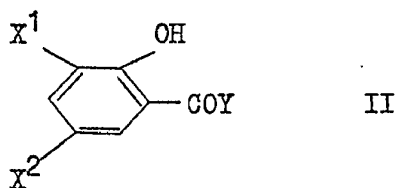
20.

25.

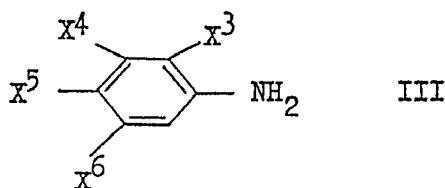
Ciertos compuestos de esta invención son nuevos y, en consecuencia, en un aspecto más de esta invención, se proporciona un compuesto elegido del grupo consistente en 3,5-diyodo-3',4'-dibromosalicilanilida; 3,5-diyodo-2'-4'-dibromosalicilanilida; 3,5-diyodo-2',4'-diclorosalicilanilida; 3,5-diyodo-3',5'-diclorosalicilanilida; 3,4',5'-triyodo-2'-clorosalicilanilida; 3,5-diyodo-3',5'-dibromosalicilanilida; 3,3',4'-tetrabromosalicilanilida; 3,3',5,5'-tetrabromosalicilanilida; 3,5-dibromo-3',5'-diclorosalicilanilida; 2',3,4',5'-tetrayodosalicilanilida; 3,3',4',5'-tetrayodosalicilanilida; 3,3',5,5'-tetrayodosalicilanilida y los derivados acetilo de los mismos.

El procedimiento de la presente invención para preparar los ingredientes activos útiles para incluirse en composiciones parasiticidas, comprende la reacción de un ácido salicílico adecuadamente sustituido, o de un derivado de ácido salicílico adecuadamente sustituido, con una anilina adecuadamente sustituida.

El procedimiento de la presente invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende, consiguientemente, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general II:



con una anilina de fórmula general III:



5. en donde X¹, X², X³, X⁴, X⁵ y X⁶ se definen como anteriormente, e Y es un grupo hidroxilo o un átomo de cloro o bromo.

Los compuestos acilados se preparan por la acilación del producto de reacción de este procedimiento, por ejemplo, mediante tratamiento con un cloruro de ácido.

10. Alternativamente, los compuestos de fórmula general I, en donde X³ y X⁵ son ambos halógeno, pueden prepararse mediante reacción de anilina con un compuesto de fórmula general II y halogenando ulteriormente la 3,5-dihalosalicilanilida, para dar la 2',3,4',5-tetrahalosalicilanilida.

15. En una alternativa del procedimiento, las 2',4'-dihalosalicilanilidas pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula general I en la que X¹ y X² son hidrógeno, con 2,4-dihalosalicilanilida y halogenando ulteriormente la 2',4'-dihalosalicilanilida, para dar la 2',3,4',5-tetrahalosalicilanilida.

20. Las composiciones incluidas en la presente invención tienen utilidad en el campo de la terapia animal. Dichas composiciones constituyen unos antihelmínticos, eficaces y son especialmente eficaces contra lombrices de hígado maduras e



inmaduras del género Fasciola. La mayoría de las composiciones de la invención poseen también actividad contra nemátodos tales como Haemonchus contortus.

5. La elevada actividad contra lombrices inmaduras del hígado y contra Haemonchus contortus es sorprendente ya que en los lombricidas generales son marcadamente menos activos contra lombrices inmaduras del hígado que contra lombrices adultas y, en adición, no tienen con frecuencia efecto sobre nemátodos, tales como Haemonchus contortus.

10. La invención proporciona también un método para tratar animales de sangre caliente, al objeto de erradicar ciertos parásitos internos; dicho método comprende administrar a los animales de sangre caliente una dosis terapéutica de una composición que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente.

15. Para un tratamiento eficaz, son deseables ciertos niveles de dosificación en función del compuesto empleado, del tipo de animal a tratar y del helminto particular que se ha de combatir. En general, la eficacia lombricida óptima se consigue cuando la composición se administra en una sola dosis a niveles de 1 a 50 mg de ingrediente activo/kg, aproximadamente, de peso corporal del animal, y con preferencia de 3 a 20 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal del animal.

20. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse de diversos modos, en función del animal particular empleado, del tipo de tratamiento antihelmíntico suministrado normalmente a dicho animal, de los materiales empleados y de los helmintos particulares que se han de combatir. Es preferible administrar las composiciones en una sola dosis

25. oral o parenteral eficaz, en el momento en el cual se sospecha

30.



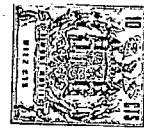
o es evidente la infección por lombrices o nemátodos. Las composiciones pueden emplearse solas o en combinación con otros antihelmínticos, parasiticidas o antibacteriales.

5. Las cantidades del ingrediente antihelmíntico activo de la composición, así como de los restantes constituyentes, pueden variarse de acuerdo con el tipo de tratamiento a emplear, de acuerdo con el animal anfitrión y de acuerdo con la enfermedad parasítica particular que se ha de tratar. Sin embargo, las composiciones que contienen un porcentaje total en peso del compuesto o compuestos activos que oscila entre 10. 0,001 y 95 %, serán adecuadas en general, estando constituido el resto por cualquier vehículo o soporte adecuado.

15. Adicionalmente, las composiciones deberán contener suficiente cantidad de ingrediente activo para proporcionar una dosis eficaz para el tratamiento apropiado de la enfermedad parasítica.

20. Puede utilizarse numerosos modos de tratamiento, determinando cada uno de ellos, en cierto grado, la naturaleza general de la composición. Por ejemplo, las composiciones antihelmínticas pueden administrarse a animales domésticos en una forma de dosificación unitaria, simple, por vía oral, tal como una tableta, una píldora, una cápsula o una poción; en una forma líquida apropiada para la administración parenteral; o pueden combinarse como una premezcla alimenticia que debe mezclarse a continuación con el alimento del animal. 25.

30. Cuando las composiciones han de encontrarse en formas de dosificación unitarias, sólidas, tales como tabletas, cápsulas o píldoras, los ingredientes que no son el ingrediente activo, pueden ser cualesquiera otros vehículos farmacéuticamente aceptables convenientes en la preparación de dichas



- formas y con preferencia serán materiales que son nutricional-
mente adecuados, tales como almidón, lactosa, talco, estearato
de magnesio, gomas vegetales y similares. En adición, cuando
se utilizan cápsulas, el compuesto activo puede utilizarse prac-
ticamente en una forma no diluida, constituyendo el único ma-
terial extraño el de la envoltura de la cápsula misma el cual
puede ser gelatina dura o blanda o cualquier otro material
encapsulante farmacéuticamente aceptable. Cuando la forma de
dosificación ha de utilizarse para la administración parente-
ral, el material activo se mezcla adecuadamente con un vehícu-
lo de base aceptable. En las restantes formas, es decir, en
tabletas, píldoras, cápsulas y formulaciones inyectables, el
compuesto activo está presente en una cantidad que oscila con-
venientemente entre 5 a 80 % en peso, aproximadamente, de la
composición total.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Quando la forma de dosificación unitaria se encuen-
tra en forma de una poción, el ingrediente activo puede mez-
clarse con agentes que facilitarán la ulterior suspensión del
compuesto activo en agua, tales como bentonita, arcillas, al-
midones solubles en agua, derivados de la celulosa, gomas, agen-
tes de superficie activa y similares, para formar una composi-
ción de pre-poción seca, siendo añadida esta composición de prepo-
ción al agua justo antes de su empleo. En la formulación de
pre-poción, pueden emplearse, además del agente de suspensión,
ingredientes tales como preservativos, compuestos antiespuma
y similares. Dicho producto seco puede contener una cantidad
tan elevada como 95 % en peso del compuesto activo, estando
constituido el resto por los excipientes. Preferiblemente, la
composición sólida contiene de 30 a 95 % en peso del compuesto
activo, deberá añadirse suficiente agua al producto sólido,



- para proporcionar el nivel de dosificación apropiado dentro de una cantidad conveniente de líquido para una sola dosis oral. Las formulaciones de poción líquidas que contienen de 10 a 50 % en peso aproximadamente de ingredientes secos, serán en general adecuadas, siendo la gama preferida la de 15 a 30 % en peso.
5. Cuando las composiciones han de ser utilizadas como alimentos, suplementos alimenticios o premezclas alimenticias, se mezclarán con ingredientes adecuados de una relación nutriente para animales. Los vehículos sólidos oralmente ingestibles normalmente utilizados para tales fines, tales como granos secos de destiladores, harina de maíz, harina de cítricos, residuos de fermentación, conchas de ostras molidas, atapulgita, trigo, solubles de molasas, harina de maíz, sustancias vegetales comestibles, harina de soja desmondada y tostada, alimentos molidos de soja, micelios de antibióticos, sémolas de soja, caliza triturada y similares, son unos materiales que resultan adecuados. Los compuestos activos se dispersan o mezclan íntimamente por todo el vehículo inerte sólido, mediante métodos tales como molturación, agitación, molienda o tamboreo. Mediante una selección de diluyentes apropiados y alterando la proporción de vehículo a ingrediente activo, pueden prepararse composiciones de cualquier concentración deseada. Las formulaciones para suplementos alimenticios, que contienen de 10 a 30 % en peso aproximadamente de ingrediente activo, son particularmente adecuadas para la alimentación a alimentos. El compuesto activo se dispersa o mezcla normalmente, de modo uniforme, en el diluyente, pero en ciertos casos puede ser adsorbido sobre el vehículo.
10. 15. 20. 25. 30. Estos suplementos se añaden al alimento animal acaba-



- do en una cantidad adecuada para suministrar la concentración final de ingrediente activo, deseada para controlar o tratar la infección de helmintos. Aunque el nivel preferido en alimentos dependerá de los compuestos particulares a utilizar,
5. los ingredientes activos de esta invención se alimentan normalmente en niveles de 0,05 a 25 % en el alimento. Como anteriormente se ha establecido, los animales se tratan preferiblemente al mismo tiempo que se sospecha la aparición de la infestación o en el momento en el cual es evidente dicha infestación,
10. siendo el método más preferido para dicho tratamiento la técnica de la dosis oral simple. De este modo, la administración del alimento medicado no es preferida pero puede emplearse en cierta medida. Similarmente, las cantidades de droga presente en el alimento pueden reducirse a niveles del
15. orden de 0,001 a 3,0 % en peso, basado en el peso de alimento, y el alimento medicado puede administrarse durante periodos prolongados. Esto debe estar de acuerdo con la naturaleza de una medida preventiva o profiláctica, pero no constituye el modo de elección. Otro método para administrar las composiciones de esta invención a los animales, cuyos alimentos son convenientemente nodulizados, tales como ovejas, consiste en incorporarlas directamente en los nódulos. Por ejemplo, las composiciones se incorporan fácilmente en nódulos de alfalfa nutricionalmente adecuados, a niveles de 2 a 110 gramos por 0,45
20. kg de nódulos para uso terapéutico, y a niveles inferiores, por ejemplo 80 a 1000 mg por 0,45 kg para uso profiláctico, siendo alimentados dichos nódulos a los animales.
- 25.

Las composiciones pueden contener también opcionalmente otras drogas de utilidad veterinaria. Las drogas veterinarias que pueden estar presentes en las composiciones de es-

30.



5. ta invención, en función del modo de administración de dichas composiciones, incluyen, por ejemplo, piperazina, 1-dietil-carbamil-4-metil-piperazina, tetracloroetileno, compuestos arsenicales orgánicos e inorgánicos, tetramisol, 2-fenil-bencimidazol, tiabendazol, fenotiazina, mebendazol y pirantel, en forma de sus sales.

10. Ciertas composiciones de esta invención pueden utilizarse como agentes para el tratamiento de textiles y como aditivos para detergentes, jabones y aceites cortantes, pinturas, limpiadores para superficies duras, para evitar la deterioración en el almacenamiento causada por agentes microbiológicos.

15. La invención se ilustra a continuación, pero en ningún modo se limita, mediante los siguientes ejemplos, en los cuales todas las partes se expresan en peso, a menos que se especifique lo contrario.

EJEMPLO 1

20. La 3,5-diyodo-2',4'-dibromosalicilanilida se prepara añadiendo 1 mol de cloruro de 3,5-diyodosalicilo, en dicloruro de etileno, a una solución agitada de 2 moles de 2,4-dibromo-anilina en dicloruro de etileno. La mezcla de reacción se agita durante varias horas a temperatura ambiente y los cristales filtrados se lavan con agua caliente y se recristalizan en ácido acético para dar cristales similares a agujas que funden a 216°C. La estructura fué verificada mediante espectroscopía infrarroja y espectroscopía de masas.

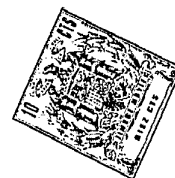
EJEMPLO 2

30. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que en lugar de cloruro de 3,5-diyodosalicilo y de 2,4-dibromoanilina, se utilizan los reactivos indicados a continuación,



en proporciones similares, para dar el producto igualmente indicado más abajo. La estructura de los productos fué verificada por espectroscopía infrarroja y espectroscopía de masas.

Experi- mento No.	Materiales de partida		Estructura del producto	P.f. °C
	Cloruro de salicilo	Anilina		
1	3,5-diyodo-	2,4-dicloro-	3,5-diyodo-2',4'-diclorosali- cilanilida	211
2	3,5-dibromo-	2,4-dibromo-	3,5,2',4'-tetrabromosalicil- anilida	200
3	3,5-dibromo-	2,4-dicloro-	3,5-dibromo-2',4'-dicloro- salicilanilida	184
4	3,5-diyodo-	2-cloro-4- yodo	3,5-diyodo-2'-cloro-4'-yodo- salicilanilida	172
5	3,5-diyodo-	2,4-diyodo-	2',3,4',5-tetrayodosalicil- anilida	245
6	3,5-dibromo-	2,4-diyodo-	3,5-dibromo-2',4'-diyodosa- licilanilida	215
7	3,5-diyodo-	3,5-dibromo-	3,5-diyodo-3',5'-dibromosa- licilanilida	200
8	3,5-diyodo-	3,5-dicloro-	3,5-diyodo-3',5'-diclorosa- licilanilida	214
9	3,5-dibromo-	3,5-dibromo-	3,3',5,5'-tetrabromosalicil- anilida	191
10	3,5-dibromo-	3,5-dicloro-	3,5-dibromo-3',5'-dibromo- salicilanilida	170
11	3,5-diyodo-	3,4-dibromo-	3,5-diyodo-3',4'-dibromo- salicilanilida	192
12	3,5-diyodo-	3,4-dicloro-	3,5-diyodo-3',4'-dicloro- salicilanilida	207
13	3,5-dibromo-	3,4-dibromo-	3,3',4',5-tetrabromosalicil- anilida	160
14	3,5-dibromo-	3,4-dicloro-	3,5-dibromo-3',4'-dicloro- salicilanilida	170 aprox.
15	3,5-diyodo-	3,5-diyodo-	3,3',4',5-tetrayodosalicil- anilida	136
16	3,5-diyodo-	3,5-diyodo-	3,3',5,5'-tetrayodosalicil- anilida	203



EJEMPLO 3

5. La 3,5-diyodo-2',4'-dibromosalicilanilida se prepara mediante el método del Ejemplo 1, excepto que se utilizan 1 mol de cloruro de 3,5-diyodosalicilo y 1 mol de 2,4-dibromoanilina con la adición de 1 mol de piridina para neutralizar el ácido clorhídrico formado durante la reacción. El producto se recristaliza en ácido acético para dar cristales blancos cuyo p.f. es de 216°C. El experimento fué repetido utilizando 1 mol de trietilamina, obteniéndose resultados similares.

10. EJEMPLO 4

15. La 3,5-diyodo-2',4'-dibromosalicilanilida se prepara refluyendo conjuntamente cantidades equimoleculares de ácido 3,5-diyodosalicílico y 2,4-dibromoanilina en tolueno, con PCl_3 , durante varias horas. El disolvente se separa mediante destilación con vapor de agua y el producto se cristaliza en ácido acético, para dar un producto de p.f. 216°C.

EJEMPLO 5

20. Este ejemplo ilustra un procedimiento para la O-acilación de salicilanilidas. Se disuelve 1 mol de 3,5-diyodo-2',4'-dibromosalicilanilida en dietiléter seco y la solución se trata con 1 mol de hidruro sódico. Se añade, gota a gota, a la solución, cloruro de acetilo (1,1 moles) agitándose después durante 1 hora. El precipitado se filtra sobre un Buchner, se lava con agua y se recristaliza en dietiléter en forma de
25. cristales blancos de p.f. 180°C. La estructura se verifica por espectroscopía infrarroja. Se repite el experimento excepto que en lugar de 3,5-diyodo-2'-4'-dibromosalicilanilida se utiliza 1 mol de 3,5-diyodo-2',4'-diclorosalicilanilida. Los cristales blancos obtenidos tenían un p.f. de 174°C y después
30. de la recristalización su p.f. era de 178°C (acetato de



etilo). La estructura se verificó mediante espectroscopía infrarroja y espectroscopía de masas.

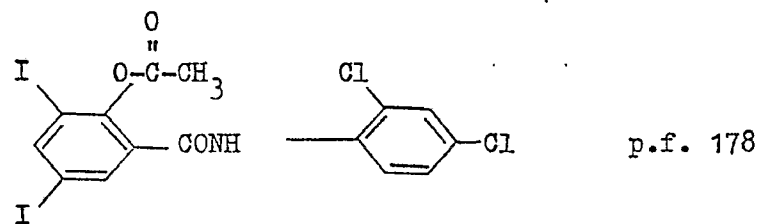
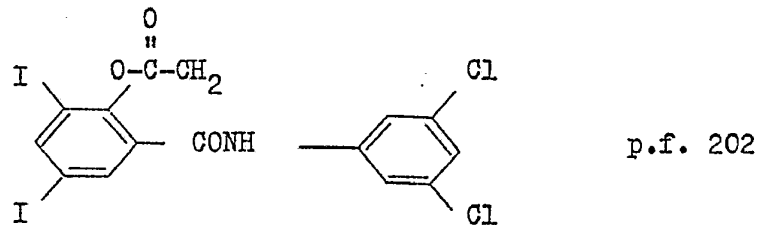
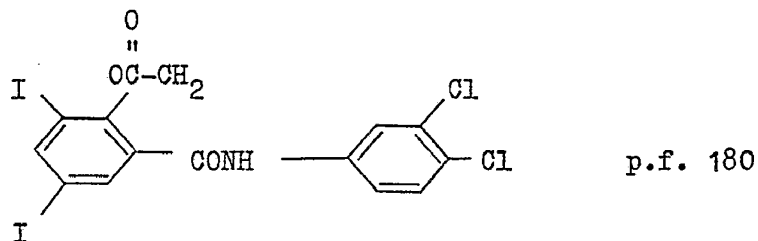
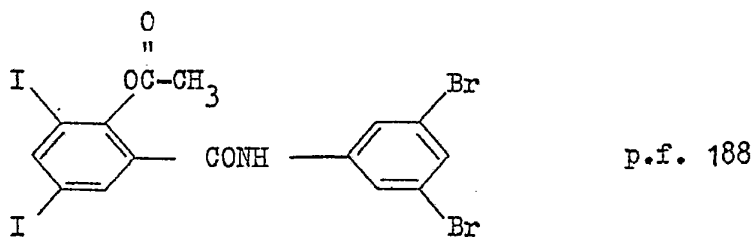
EJEMPLO 6

5. Este ejemplo ilustra otro método para la O-acilación de salicilanilidas. Se disuelven 6,23 g (0,01 moles) de 2',4'-dibromo-3,5-diiodosalicilanilida en 75 ml aproximadamente de dioxano más 6 ml aproximadamente de trietilamina. Se añade anhídrido acético en exceso (6 ml aproximadamente) y el conjunto se calienta en un baño de vapor de agua durante aproximadamente 1 hora. A continuación se vierte en agua y se recoge el producto. Rendimiento, 6,3 g (95 % de la teoría), p.f. 180°C.

10.

Se repite el experimento con diferentes tetrahalosalicilanilidas para dar los siguientes compuestos O-acetilados:

15.





EJEMPLO 7

5. De la siguiente forma general, se prepararon composiciones adecuadas para utilizarse como pociones acuosas experimentales. Se mezcló una mezcla de la cantidad requerida de ingredientes activos con 40 ml de una solución acuosa al 0,25 % p/p de "Lubrol E" ("Lubrol E" es una marca registrada para un etoxilato de octilfenol).

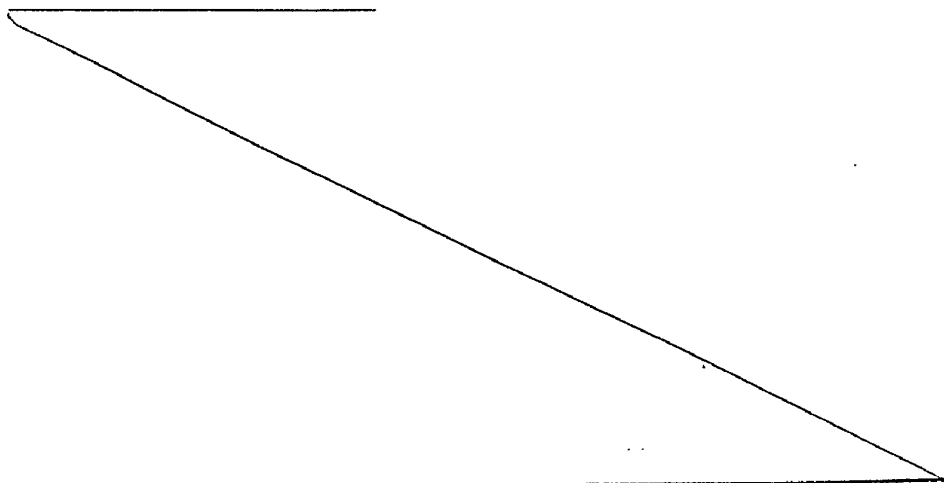
La mezcla fué molturada con bolas durante 30 minutos y la suspensión resultante se utilizó como un purgante acuoso.

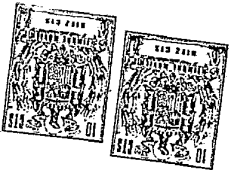
10.

EJEMPLO 8

15. Las composiciones preparadas mediante el método del Ejemplo 7, se utilizaron como una poción de una sola dosis para el tratamiento de ovejas infectadas con lombríz de hígado de la oveja (Fasciola hepatica). Se determinó el número de huevos de la lombríz de hígado en las heces en el momento del tratamiento y 4, 7, 8 y 10 días después del tratamiento. Después del tratamiento, las ovejas fueron sacrificadas y se contó el número de lombrices adultas existentes en el hígado.

20. En la siguiente Tabla I se proporcionan la cantidad y estructura del ingrediente activo en cada composición así como los resultados del tratamiento de una oveja con dicha composición.

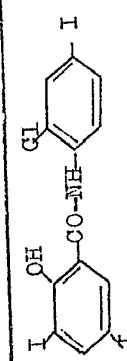
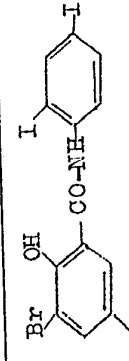
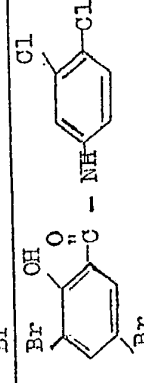




T A B L A I

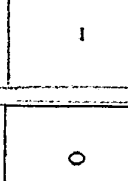
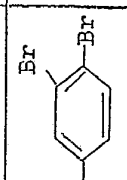
INGREDIENTE ACTIVO	Propor- ción de dosis mg/kg	RECuento DE HUEVOS (HUEVOS POR G. DE EN EL DIA				RECUENTO DE HUEVOS FECUNDES (HUEVOS POR G. DE EN EL DIA		RESULTADOS POST MORTEM	
		0	4	7	3	10	Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas	
	2								
	3	180				0	11	2	0
	4	210				0	11	0	0
	8	860				10	11	0	0
	1.25	470							
	2.5	360				0	11	5	0
	5	280				10	11	0	0
	5	420				50	11	5	
	2	530							
	3.5	360				160	11	10	0
	5	250				0	11	0	0

T A B L A I (Continuación)

INGREDIENTE ACTIVO		RECUEENTO DE HUEVOS (HUEVOS POR G. DE EN EL DIA			REJALES (REJES)		RESULTADOS POST MORTEM		
		Propor- ción de dosis mg/kg	0	4	7	8	10	Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
Estructura		5	460						
		2.5	2050		100		300	no muertas	
		2.5	2290		420			no muertas	
		2	160	-	0	-	0	11	5
		4	130	-	0	-	0	11	0
		6	180	-	0	-	0	11	0

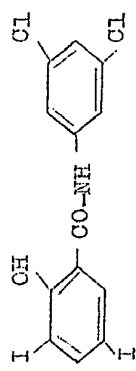
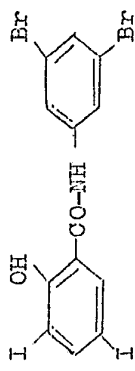
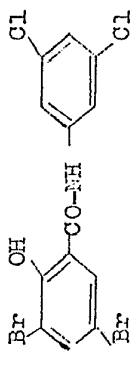
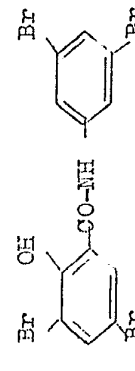


T A B L A I (Continuación)

INGREDIENTE ACTIVO		RECUENTO DE HUEVOS (HUEVOS POR G. DE HECE)			RESULTADOS POST MORTEM	
Estructura	Propor- ción de dosis mg/kg	EN EL DÍA			Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
		0	4	7		
 <chem>O=C(Nc1ccc(Cl)c(Cl)c1)c2cc(I)c(I)c(I)c2</chem>	2	210	-	0	11	1
	3	440	-	0	11	0
	4	550	-	10	11	0
	8	230	-	0	11	0
	14	410	-	20	11	0
	37.5	1930	-	-	10	0
	75.0	2350	-	-	10	0
	8	540	-	-	0	11
 <chem>O=C(Nc1ccc(Br)c(Br)c1)c2cc(I)c(I)c(I)c2</chem>	8	390	-	-	11	0
	8	390	-	-	0	11

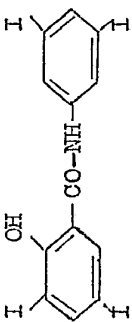
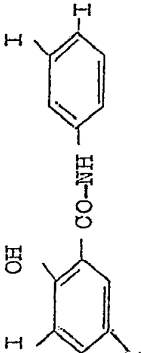
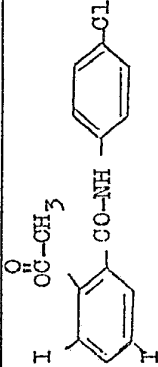
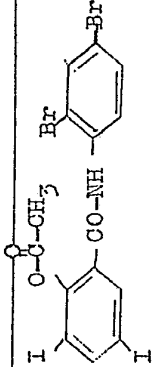


T A B L A I (Continuación)

INGREDIENTE ACTIVO		RECUEENTO DE HUEVOS EJALES (HUEVOS POR G. DE EJES)					RESULTADOS POST MORTEM	
Estructura	Propor- ción de dosis mg/kg	EN EL DIA					Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
		0	4	7	8	10		
	2.0	300				750	10	0
	2.5	860					7	0
	2.5	400				10	10	0
	5	320				0	10	0
	1.0	340				240	10	31
1.5	560				90	10	19	
	2.5	650				0	10	0
	2.5	990				270	10	0
	2.5	100				10	10	0
	5	280				10	10	0



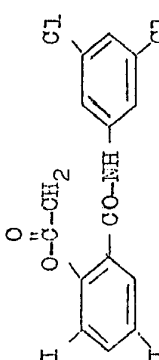
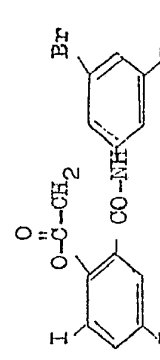
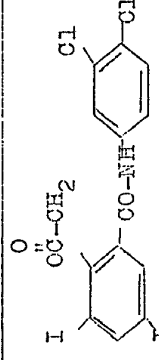
T A B L A I (Continuación)

INGREDIENTE ACTIVO	RECUENTO DE HUEVOS VECIALES (HUEVOS POR G. DE VECES)					RESULTADOS	
	Propor- ción de dosis mg/kg	EN EL DIA				Ovejas muertas en el día	No. de lom- brices adultas
		0	4	7	8		
Estructura 	10	430				10	0
	2.5 5	430 560				500 0	0 0
	2.5 3.75 5 8	360 440 280				0 0 0	41 1 0
	5	420				0	1





T A B L A I (Continuación)

INGREDIENTE ACTIVO		RECuento DE HUEVOS FICALES (HUEVOS POR G. DE HECES)						RESULTADOS POST MORTEM	
		Propor- ción de dosis mg/kg	EN EL DIA					Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
			0	4	7	8	10		
Estructura 	5	450					0	11	0
	5	1690					320	11	0
	5	870					30	11	0



EJEMPLO 9

Las composiciones preparadas mediante el método del ejemplo 7 fueron utilizadas como una poción de una sola dosis para el tratamiento de ovejas infectadas con lombriz inmadura de hígado de oveja (Fasciola hepatica)

5.

A partir de cultivos de laboratorio del anfitrión intermedio del caracol (Lymnaea tometosa), se obtienen metacercarias infectivas de la lombriz de hígado, recontándose de modo que puedan suministrarse 300 de estas metacercarias, por la boca, a ovejas que se sabe que están libres de la lombriz de hígado. Cuando la infección resultante de lombriz de hígado alcanza una edad prescrita (normalmente 6 semanas), las ovejas se tratan entonces con la citada composición en diversas proporciones de dosis. La infección se deja entonces desarrollar hasta madurar y cuando la lombriz de hígado tiene una edad de 12 a 14 semanas, se sacrifican las ovejas y se extraen y recuentan todas las lombrices de hígado que permanecen en el hígado. A continuación, se comparan los números de lombrices de hígado en los animales tratados con los de animales sin tratar similares (control), calculándose entonces la eficacia del tratamiento.

10.

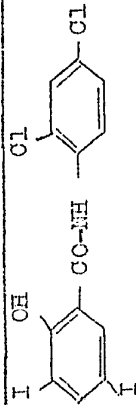
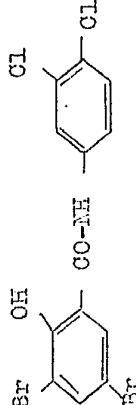
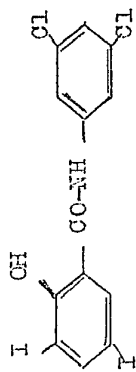
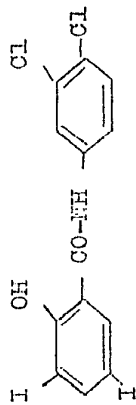
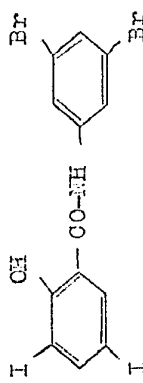
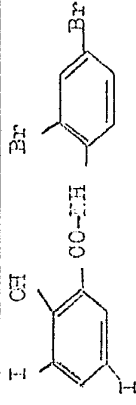
15.

20.

En la siguiente Tabla II, se indican la cantidad y estructura del ingrediente activo en cada compuesto y los resultados obtenidos post mortem y el tiempo de post mortem después de la dosis de tratamiento de una oveja con la composición en cuestión.

25.

T A B L A II

INGREDIENTE ACTIVO	% EFICACIA CONTRA INMADURAS				
	Propor- ción de dosis mg/kg	4 semanas	6 semanas	8 semanas	10 semanas
Estructura 	8		87		
	12		94		
	16		90		
	8		54		
	16		99		
	8		100		
	8	57	78		
	12	68	94		
	16	99	96		
	8		98,6		
	8		34,2		
	16	62			



EJEMPLO 10

Las composiciones preparadas por el método del Ejemplo 7 fueron utilizadas como una poción de dosis simple para el tratamiento de ovejas infestadas con *haemonchus* que previamente habían sido infectadas, durante 10 días, con 3.000 larvas infectivas de *Haemonchus contortus*. Estas larvas infectivas habían sido obtenidas mediante cultivo de las heces de una oveja donante infectada, durante una semana, a una temperatura de 25,6°C.

5.

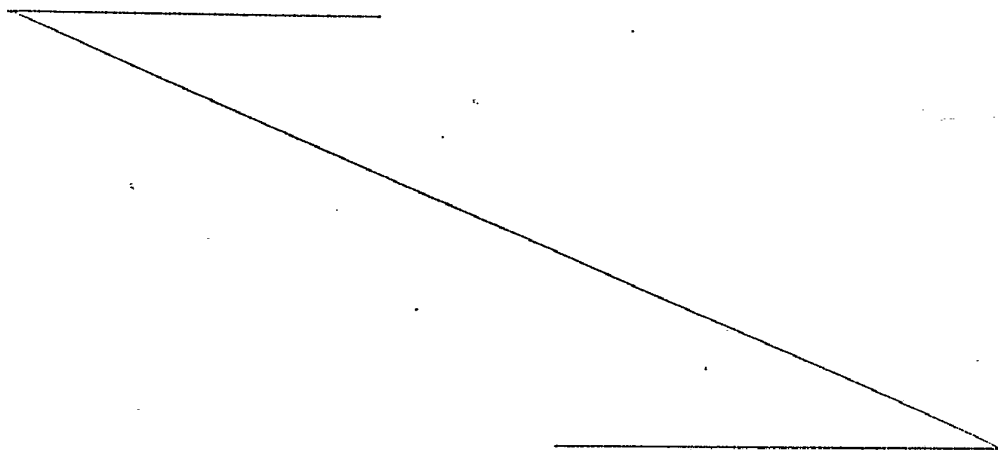
10.

Cuando la infección de *Haemonchus contortus* tenía una edad de 28 días y había madurado, se sacrificaron todas las ovejas tratadas junto con un número de ovejas de control infectadas y se recuperaron las lombrices de sus estómagos mediante lavado y tamizado del contenido de los estómagos. Los tratamientos fueron evaluados comparando los números de lombrices en los animales tratados con los de los animales de control.

15.

20.

En la siguiente Tabla III se indican la cantidad y estructura del ingrediente activo en cada composición y los resultados del tratamiento de una oveja con la composición en cuestión.





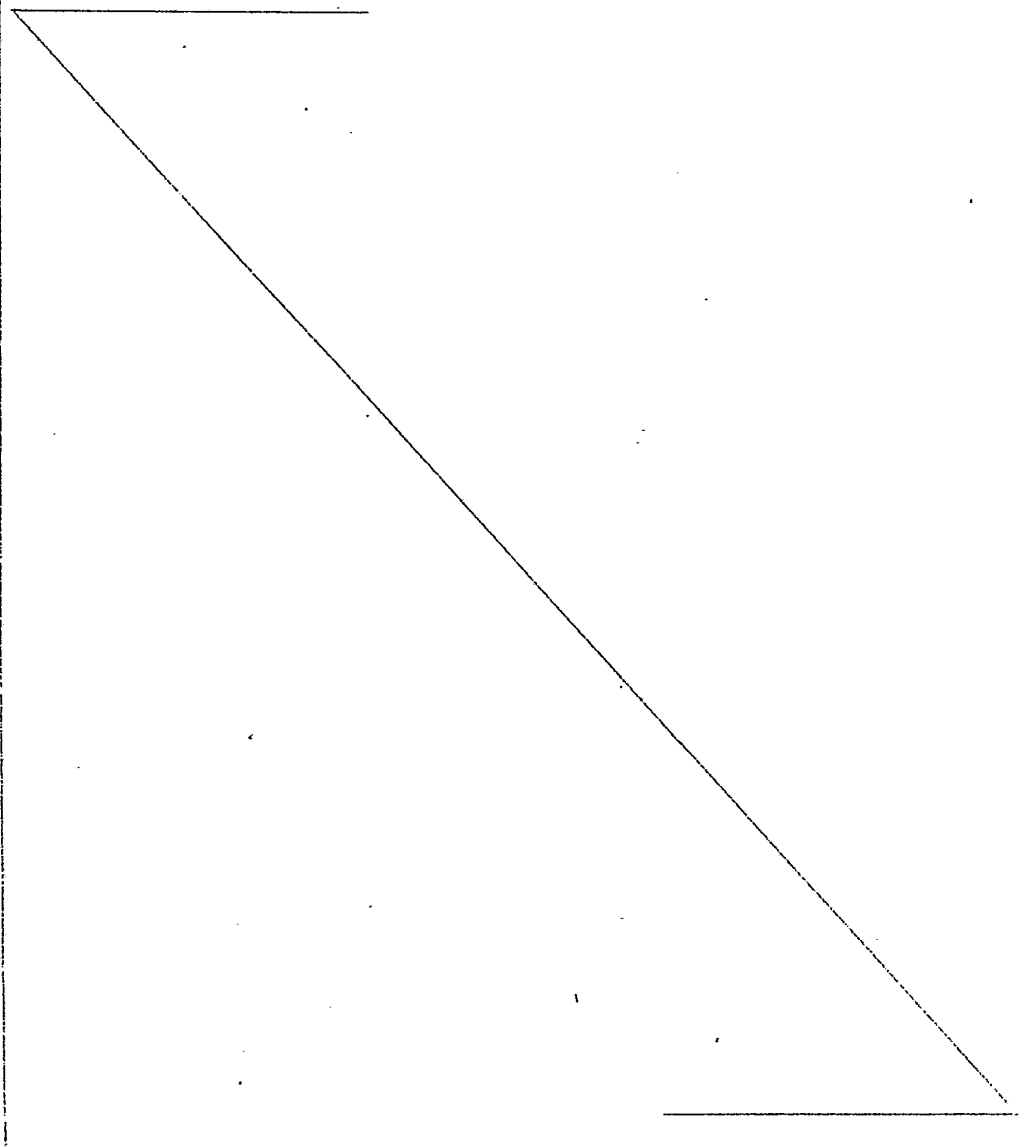
T A B L A III

INGREDIENTE ACTIVO		Proporción de dosis mg/kg	% de eficacia contra <u>Haemonchus</u> maduros	% de eficacia contra <u>Haemonchus</u> de 10 días de edad
Estructura				
	<p>4 8 16</p>	<p>98 99 100</p>	<p>100</p>	
	<p>4 8</p>	<p>99,1 97</p>	<p>97</p>	
	<p>8</p>		<p>79</p>	
	<p>8</p>		<p>76</p>	
	<p>8</p>		<p>96</p>	
	<p>8</p>	<p>80</p>	<p>75</p>	
	<p>8</p>		<p>81,4</p>	

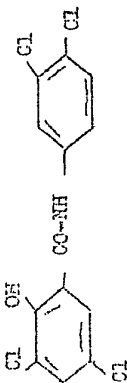
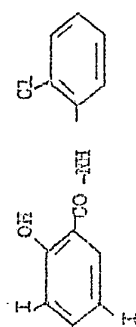
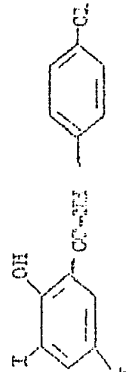


EJEMPLO 11

De acuerdo con el método del Ejemplo 7, se prepararon composiciones que comprenden ingredientes activos que no pertenecen a la presente invención. Estas composiciones fueron utilizadas para tratar lombrices de hígado de ovejas, mediante el método descrito en el Ejemplo 8. En la siguiente Tabla IV se indican la cantidad y estructura de los ingredientes activos en cada composición y los resultados del tratamiento de una oveja con la composición en cuestión.

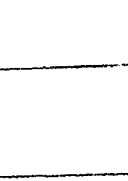
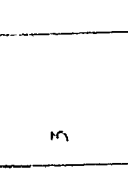
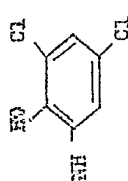


T A B L A IV

INGREDIENTE ACTIVO	RECuento de HUEVOS EGIALES (HUEVOS POR G. DE EGES)			POST MORTEM	
	Propor- ción de dosis mg/kg	EN EL DIA		Ovejas muertas en el dia	No. de lombrices adultas
		0	4		
	10 mg/kg	(Ovejas muertas en 24 horas)	8	10	0
	5	30	-	-	-
	4	-	10	8	13
	2	100	90	10	37
	4	340		190	-
	4	170		270	-
	4	140		580	-



T A B L A IV (Continuación)

INGREDIENTE ACTIVO	RECuento de Huevos (Huevos por g. de EN EL DIA			POST MORTEM	
	Propor- ción de dosis mg/kg	4	7	Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
Estructura 	8,5	360	10	Ovejas muertas después de 3 días	0
	3	480	360	no muertas	
	13	470	5	11	1

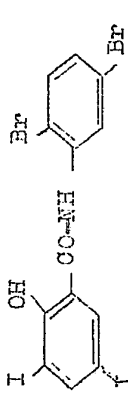
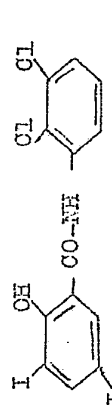
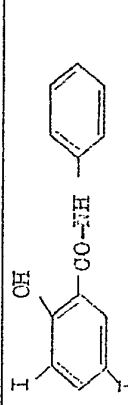
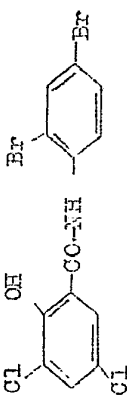




T. A. B. L. A. IV (Continuación)

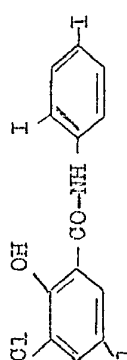
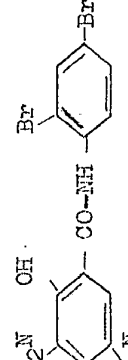
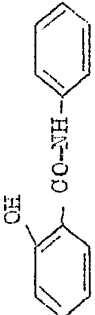
INGREDIENTE ACTIVO	Propor- ción de dosis mg/kg	RECUENTO DE HUEVOS ESPECIALES (HUEVOS POR G. DE HECEES)					POST MORTEM	
		EN EL DIA					Cuejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
		0	4	7	8	10		
	4	280				760	-	-
	4	200				150		
	4	150				170	-	-
	5	390				450	-	-

T A B L A IV (Continuación)

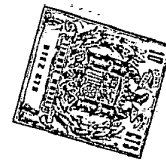
INGREDIENTE ACTIVO	RECUENTO DE HUEVOS FECALES (HUEVOS POR G. DE HUECES)						POST MORTEM		
	Estructura	Propor- ción de dosis mg/kg	EN EL DIA			8	10	Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
			0	4	7				
	2,5 5,0	450 280	790			390	10 no muertas	95	
	5,0	240				120	no muertas		
	4	280				330	no muertas		
	5,0	260				140	no muertas		



T A B L A IV (Continuación)

INGREDIENTE ACTIVO	RECUENTO DE HUEVOS FECALES (HUEVOS POR G. DE HECESES) EN EL DIA					POST MORTEM			
	Estructura	Propor- ción de dosis mg/kg	0	4	7	8	10	Ovejas muertas en el día	No. de lombrices adultas
	5.0	230					370	no muertas	
	5.0	650					840	no muertas	
	50	780					1120	no muertas	
	200	370					540	no muertas	





EJEMPLO 12

Este Ejemplo ilustra la preparación de 3,5-dihalo-2',4'-dibromosalicilamidas, mediante halogenación de 2',4'-dibromosalicilanilida.

5. Una mezcla de 34,5 g de ácido salicílico, 62,75 g de 2,4-dibromoanilina, 150 ml de clorobenceno y 13,7 g de tricloruro de fósforo, se agita y calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtra en caliente. Tras el enfriamiento se obtienen cristales de 2',4'-dibromosalicilanilida, p.f. 187°C.

10. Se agita a 75°C durante 5 horas, una mezcla de 3,7 g de 2',4'-dibromosalicilanilida, 1,4 g de yodo, 1,5 ml de peróxido de hidrógeno al 29 % y 50 ml de agua. El exceso de yodo se destruye con metabisulfito sódico. El producto bruto se filtra y proporciona, tras la recristalización, 3,5-dicloro-2',4'-dibromosalicilanilida. La estructura es confirmada por espectroscopía infrarroja.

N O T A
=====

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a siete solicitudes de patente presentadas en Australia con los nos. y fechas: PA 7282/71 de 6 de diciembre de 1971; PA 7485/71 de 22 de diciembre de 1971; PA 7568/71 de 31 de diciembre de 1971; PA 8789/72 de 28 de abril de 1972; 8832/72 de 3 de mayo de 1972; PA 9135/72 de 29 de mayo de 1972 y PA 9941/72 de 3 de agosto de 1972, accigiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en

20.

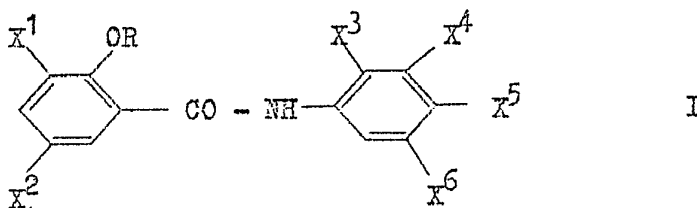
25.

30.

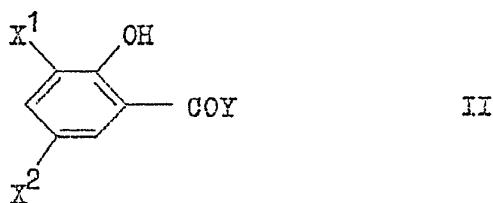


vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALICILANILIDAS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la obtención de salicilanilidas, de fórmula general:

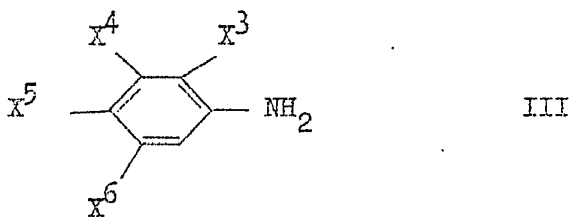


10. en la que R es hidrógeno o acilo inferior; X^1 y X^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de bromo o yodo; X^3 , X^4 , X^5 y X^6 , que pueden ser iguales o diferentes, son cloro, bromo, yodo o hidrógeno; por lo menos dos y no más de dos de X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son hidrógeno y cuando X^3 es cloro, bromo o yodo, entonces X^4 y X^6 son ambos hidrógeno; y los derivados acetílicos de las mismas; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:
- 15.



en la que X^1 y X^2 se definen como anteriormente e Y es un grupo hidroxilo o un átomo de cloro o bromo, con una anilina de fórmula general:

- 20.



- 6 DIC 1972

en la que X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se definen como anteriormente.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto resultante se acila a continuación.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar salicilanilidas de fórmula general I en la que X^3 y X^5 son iguales y representan halógeno, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II en la que X^1 y X^2 se definen como anteriormente, con enilina, y a continuación se halogena el anillo anilina de la 3,5-dihalo-salicilanilida resultante.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar salicilanilidas de fórmula general I en la que X^3 y X^5 son halógeno, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II en la que X^1 y X^2 son hidrógeno, con 2,4-dihaloanilina, y a continuación se halogena la 2',4'-dihalosalicilanilida para dar 2',3,4',5-tetrahalosalicilanilida.

15. 5.- Procedimiento para la obtención de salicilanilidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 6 DIC. 1972

25. ICI AUSTRALIA LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
E. E. Elumdel L. Gacto Fernández
[Signature]

[Handwritten mark]