

REF: Case 15580

CO7C//AGIK

No 431.913

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 BEN
ZOILACRILANILIDAS SUSTITUIDAS.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense -
no 416.134 del 15 de Noviembre de 1.973.

OF.

1

DESCRIPCION DEL INVENTO

5 Esta invención se refiere a nuevas y útiles benzoil-acrilanilidas sustituidas, así como a procedimientos para su preparación. Además, esta invención se refiere en especial a la prevención y tratamiento de la coccidiosis en el ganado aviar. Más especialmente, esta invención trata de la eficacia de las benzoilacrilanilidas diversamente sustituidas y de las composiciones que contienen estos compuestos para uso en la prevención y tratamiento de la coccidiosis.

10 La coccidiosis es una enfermedad aviar común y extendida producida por diversas especies de parásitos protozoarios del género Eimeria, tales como E. tenella, E. necatrix, E. acervulina, E. maxima, E. hagani y E. brunetti. E. tenella es el agente causante de una grave y frecuentemente fatal infección del intestino ciego de los pollos, que se manifiesta en graves y extensas hemorragias, acumulación de sangre en el intestino ciego y paso de la sangre a los excrementos. E. necatrix ataca al intestino delgado del pollo produciendo lo que se conoce por coccidiosis intestinal. Las especies afines de coccidios como E. meleagridis y E. adenoides son organismos causantes de la coccidiosis en los pavos. Cuando se dejan sin tratamiento, las formas graves de coccidiosis conducen a un escaso aumento de peso, eficiencia reducida del pienso y alta mortalidad en las aves de corral. La eliminación o control de esta enfermedad es

15

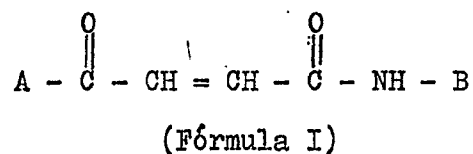
20

25

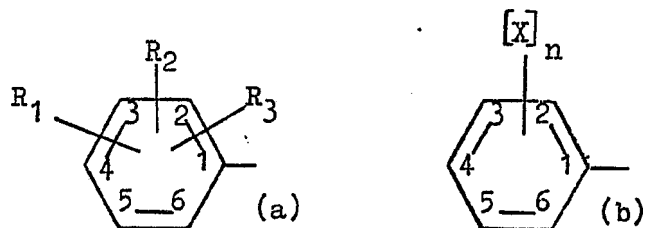
1 importante para garantizar la protección de una valiosa
fuente de proteínas alimenticias.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es propor-
cionar nuevos compuestos que presentan actividad coccidios-
5 tática. Otro objeto de esta invención es proporcionar com-
puestos coccidiostáticos especialmente activos contra las
especies E. tenella. Todavía otro objeto es proporcionar
procedimientos para la preparación de dichos compuestos.
Un objeto más de esta invención es proporcionar nuevas com-
10 posiciones que contienen estas benzoilacrilanilidas como
ingrediente activo. Otros objetos resultarán evidentes en
la lectura de esta descripción.

De acuerdo con esta invención, se ha encontrado que
las benzoilacrilanilidas sustituidas de Fórmula I dada a
15 continuación son muy eficaces en la prevención y tratamien-
to de la coccidiosis:

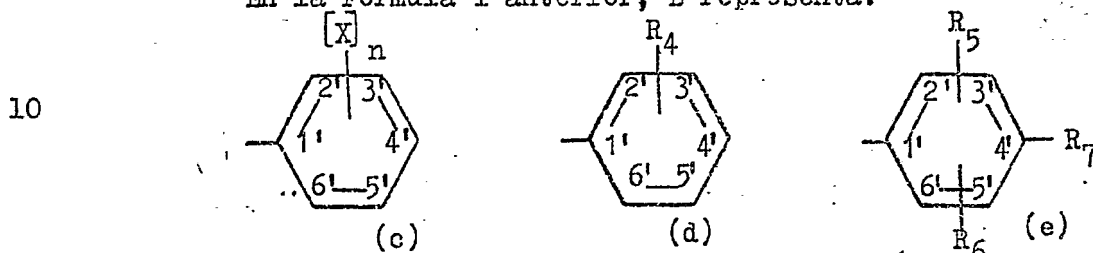


20 En los compuestos de Fórmula I, A representa:



1 donde en la fórmula (a) R_1 , R_2 y R_3 son independientemente
 hidrógeno, halógeno, nitro, alquil(inferior)sulfuro, alquil-
 (inferior)sulfonilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, al-
 canoil(inferior)amino, trihaloalquilo inferior, ciano o hi-
 5 droxilo; con la condición de que por lo menos uno de los
 grupos R_1 , R_2 y R_3 es distinto de nitro; y en la fórmula
 (b) X es halógeno y n es un número entero que vale 4 ó 5.

En la Fórmula I anterior, B representa:



15 donde en la fórmula (c), Y es halógeno y n es el definido
 anteriormente; en la fórmula (d), R_4 es ciano, halógeno,
 nitro, alquilo inferior, alcoxi(inferior), alquil(inferior)-
 sulfuro, trihaloalquilo inferior o hidroxilo; y en la fórmu-
 la (e), R_5 y R_6 son independientemente alquilo inferior,
 alcoxi inferior, trihaloalquilo inferior o halógeno y R_7 es
 20 halógeno, nitro o hidrógeno; con la condición de que, en la
 fórmula (e), cuando R_5 es 2-alquilo inferior, R_6 es 6-alqui-
 lo inferior y R_7 es hidrógeno, por lo menos uno de los sus-
 tituyentes R_1 , R_2 y R_3 de la fórmula (a) es distinto de hi-
 drógeno o de alquilo inferior.

25 En el sentido empleado en esta memoria, el adjetivo
 "inferior" comprende los grupos que contienen de 1 a 4 áto-

1 mos de carbono, v.g. metilo y etilo, propilo y butilo, in-
cluidos los isómeros de propilo y butilo. Asimismo, en es-
ta memoria el término "halógeno" comprende los átomos de
flúor, cloro, bromo y yodo.

5 Refiriéndonos a los sustituyentes representados por
A en la Fórmula I, donde el grupo fenilo de fórmula (a) an-
terior está mono-sustituído, es decir, cuando R_1 y R_2 son
hidrógeno, R_3 es halógeno, nitro, alquil(inferior)sulfuro,
alquil(inferior)sulfonilo, alquilo inferior, alcoxi infe-
10 rior, alcanoil(inferior)amino, trihaloalquilo inferior,
ciano o hidroxilo, entre los mono-sustituyentes preferidos
de fórmula (a) están los que ocupan la posición 4, especial-
mente 4-alcoxi inferior y 4-alcanoil(inferior)amina y toda-
vía mejor 4-metoxi y 4-acetamido.

15 Cuando el grupo fenilo de la fórmula (a) está di-
sustituído, es decir, cuando R_1 es hidrógeno, entonces R_2
y R_3 son independientemente halógeno, nitro, alquil(inferior)-
sulfuro, alquil(inferior)sulfamilo, alquilo inferior, alco-
xi inferior, alcanoil(inferior)amino, trihaloalquilo infe-
20 rior, ciano o hidroxilo. Entre estos, se prefiere que R_2 y
 R_3 sean halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior y toda-
vía mejor cloro, metoxi o metilo. Los sustituyentes R_2 y R_3
pueden estar en cualquier posición del grupo fenilo uno
con respecto a otro o con respecto a su unión al grupo car-
25 bonilo. Sin embargo, es preferible que R_2 y R_3 estén presen

1 tes en cualquiera de las posiciones 2 y 4 o de las posiciones 3 y 4 y todavía mejor representan los sustituyentes 3,4-dicloro, 2,4-dicloro, 3,4-dimetoxi, 2,4-dimetoxi y 4-cloro-3-metilo.

5 En la fórmula (b), las realizaciones preferidas son aquellas donde X es cloro y n es 4, es decir, donde A es tetraclorofenilo, especialmente 2,3,5,6-tetraclorofenilo y donde X es flúor y n es 5, es decir pentafluorfenilo.

10 Refiriéndonos ahora a los sustituyentes representados por B en la Fórmula I, se ha encontrado que en la fórmula (c), los sustituyentes más adecuados son aquéllos donde Y es cloro y n es 4 de tal forma que B es 2',3',5',6'-tetraclorofenilo y donde Y es flúor y n es 5 que es pentafluorfenilo. En la fórmula (d), R_4 en el caso más adecuado es alquilo inferior, especialmente metilo y puede estar en las posiciones 2', 3' ó 4'. En la fórmula (e), cuando R_7 es preferiblemente hidrógeno, R_5 y R_6 son en el caso más adecuado alquilo inferior, especialmente metilo. R_5 y R_6 pueden estar en cualquier posición uno con respecto a otro o con respecto a su unión al nitrógeno amídico, pero son especialmente interesantes los compuestos donde R_7 es hidrógeno y R_5 y R_6 están en las posiciones 2' y 6' o en las posiciones 3' y 5'. Los sustituyentes más preferidos son el 2',6'-dimetilo ó 3',5'-dimetilo.

25 Son compuestos altamente preferidos de esta invención

1 aquellos donde B está mono-sustituído con 2-alquilo infe-
rior y A es 4-alcoxi(inferior)fenilo o 4-alcanoil(inferior)-
aminofenilo, tales como 3-(4-metoxibenzoil)-2'-metilacril-
anilida y 3-(4-acetamidobenzoil)-2'-metilacrilanilida o
5 cuando A está disustituído en las posiciones 2,4 o en las
posiciones 3,4 tales como

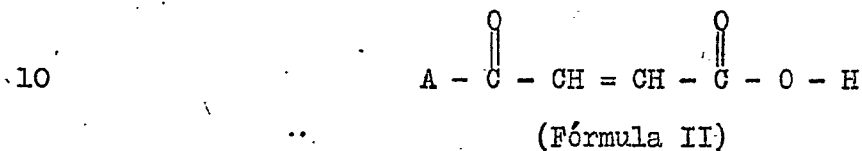
3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2'-metilacrilanilida,
3-(3,4-diclorobenzoil)-2'-metilacrilanilida,
3-(4-cloro-3-toluil)-2'-metilacrilanilida,
10 3-(3-cloro-4-toluil)-2'-metilacrilanilida y
3-(2,4-diclorobenzoil)-2'-metilacrilanilida.

Igualmente muy preferidos son los compuestos donde
B es fenilo di-sustituído con alquilo inferior en las po-
siciones 2',6' o en las posiciones 3',5' y A es 4-alcoxi-
15 (inferior)fenilo o 4-alcanoil(inferior)aminofenilo, tales
como

3-(4-metoxibenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida,
3-(4-acetamidobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida,
3-(4-metoxibenzoil)-3,5'-dimetilacrilanilida y
20 3-(4-acetamidobenzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida,
o donde A está di-sustituído en las posiciones 2,4 o en
las posiciones 3,4, tales como
3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida,
3-(4-cloro-3-toluil)-2',6'-dimetilacrilanilida,
25 3-(3-cloro-4-toluil)-2',6'-dimetilacrilanilida,

- 1 3-(2,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida,
 3-(3,4-diclorobenzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida,
 3-(4-cloro-3-toluil)-3',5'-dimetilacrilanilida,
 3-(3-cloro-4-toluil)-3',5'-dimetilacrilanilida y
 5 3-(2,4-diclorobenzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida.

Como se describe con más detalle más adelante, estos compuestos anticoccidiósicos se preparan por reacción de un ácido benzoilacrílico apropiadamente sustituido:



15 donde A es el definido anteriormente, con un derivado apropiado de anilina $\text{H}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{B}$ donde B es el definido anteriormente, en presencia de un reactivo copulante como diciticlohexil-carbo-di-imida, un complejo de oxicloriguro de fósforo/trietilamina y similares; o por reacción de un haluro de benzoilacrilo derivado de un ácido de Fórmula II con un exceso molar de 2 a 5 del derivado de anilina.

20 Como ya se ha dicho antes, ahora se ha encontrado que las benzoilacrilanilidas de esta invención son muy activas contra los protozoos responsables de la coccidiosis y, por lo tanto, son especialmente útiles en el tratamiento y en la prevención de la coccidiosis cuando se administran al ganado aviar. Los compuestos activos son convenientemente administrados a las aves como un componente del
 25

1 pienso de los animales aunque también puede ser administra
do disuelto o suspendido en el agua de bebida. Aunque los
compuestos de esta invención son eficaces contra las nume-
rosas especies de Eimeria, son especialmente eficaces con-
5 tra E. tenella.

De acuerdo con un aspecto preferido de esta inven-
ción, se proporcionan nuevas composiciones para el trata-
miento de la coccidiosis que comprenden una o más benzoil-
acrilanilidas sustituidas íntimamente dispersadas o íntima-
10 mente mezcladas con un vehículo o diluyente comestible iner-
te. Por vehículo o diluyente comestible inerte, se entiende
el que no reacciona con el compuesto de benzoilacrilanilida
y puede ser administrado con seguridad a los animales en
tratamiento. El vehículo o diluyente de preferencia es o
15 puede ser un ingrediente del pienso del animal.

Las composiciones que constituyen una característi-
ca preferida de esta invención son las llamadas suplemen-
tos alimenticios en las cuales las benzoilacrilanilidas sus-
tituidas de esta invención están presentes en cantidades
20 relativamente grandes y que son adecuadas para la adición
al pienso de las aves ya sea directamente o después de una
operación intermedia de dilución o mezclado. Son ejemplos
de vehículos o diluyentes adecuados para estas composicio-
nes los ingredientes de los piensos para animales tales co-
25 mo sustancias vegetales comestibles como granos secos de

1 destilería, harina de maíz, harina de cítricos, residuos
de fermentación, salvado de trigo, solubles de melaza, ha-
rina de germen de maíz, harina de tusas de maíz, harina de
soja descascarillada tostada, pienso de molino de soja,
5 micelios de antibióticos, sémola de soja y sustancias mi-
nerales tales como cáscaras de ostras molidas, arcilla ata-
pulgita, dolomita machacada y piedra caliza. El compuesto
de benzoilacrilanilida se dispersa íntimamente o se mezcla
con el vehículo inerte sólido, por métodos tales como mo-
10 lienda, agitación, molturación o volteo. Seleccionando los
diluyentes apropiados y alterando la relación de vehículo
a ingrediente activo, pueden prepararse composiciones de
cualquier concentración deseada. Los preparados que contie-
nen alrededor de 1 % a 40 % en peso y preferiblemente alre-
15edor de 2 a 25 % en peso de la benzoilacrilanilida susti-
tuída son adecuados como suplemento alimenticio o como la
llamada premezcla que se destina a la adición a los pien-
sos para el ganado aviar. Los que contienen alrededor de 5
a 20 % en peso de coccidiostato son especialmente satisfac-
20 torios como composiciones suplementarias y son los prefe-
ridos. El compuesto activo habitualmente está disperso o
mezclado uniformemente con el diluyente pero en algunos ca-
sos puede ser ventajosamente absorbido sobre el vehículo.
Como es conveniente para el fabricante de piensos utilizar
25 alrededor de 1 libra (454 g) de suplemento alimenticio por

1 cada tonelada de pienso terminado, la concentración preferida en el suplemento es habitualmente función de la proporción de ingrediente activo deseada en el pienso terminado.

5 Es práctica común diluir más los suplementos alimenticios con materiales como harina de maíz o harina de soja antes de incorporarlos al pienso animal. En esta operación de transformación intermedia, la proporción de los compuestos de este invento en el vehículo se reduce hasta 0,1-
10 1,0 % en peso aproximadamente. Esta dilución sirve para facilitar la distribución uniforme del coccidiostato en el pienso acabado. El pienso acabado es el que contiene una fuente de grasas, proteínas, hidratos de carbono, minerales, vitaminas y otros factores nutritivos.

15 Son suficientes unas proporciones muy bajas de compuestos de benzoilacrilanilida en el pienso terminado para proporcionar una buena protección contra la coccidiosis a las aves. Adecuadamente, el compuesto se administra a los pollos en una cantidad igual a alrededor del 0,0005 % al
20 0,10 % del peso de la toma diaria de pienso. Se obtienen resultados preferidos administrando en una proporción del 0,001 % al 0,05 % del peso del pienso acabado, aproximadamente y todavía mejor a una proporción del 0,0125 % al 0,05 % en peso.

25 Para el tratamiento terapéutico de una infección

1 coccidiósica establecida, pueden emplearse cantidades mayo-
res de las benzoilacrilanilidas sustituidas, es decir has-
ta alrededor del 0,1 % del peso del pienso consumido. La
proporción más ventajosa, naturalmente, variará algo con
5 las circunstancias particulares tales como el tipo y la
gravedad de la infección coccidial en tratamiento y la pro-
babilidad de una reinfección.

Análogamente, los expertos en esta técnica entende-
rán que los preparados suplementarios alimenticios especia-
les y los piensos animales acabados que contienen vitaminas,
10 antibióticos, agentes promotores del crecimiento y otras sus-
tancias nutritivas pueden contener uno o más compuestos de
esta invención. El siguiente es un producto típico de este
tipo al que puede agregarse un compuesto de esta invención
15 de manera que constituya del 1 % al 40 % del peso total.

Cantidad/libra (454 g)
de suplemento, granos

Ingredientes:

	Riboflavina	0,64 g
20	DL-pantotenato cálcico	2,10
	Niacina	3,67
	Cloruro de colina	50,00
	Concentrado de vitamina B ₁₂	1,30 mg
	Procaína-penicilina	0,84 g
25	Vitamina A (100.000 u/g)	3,38

1

Cantidad/libra (454 g)
de suplemento, granos

Ingredientes:

	Vitamina D ₃ (200.000 u/g)	0,68
	Acido arsanílico	18,36
5	Hidroxitolueno butilado	23,15
	DL-metionina	23,15
	Granos de destilería hasta	1 libra (454 g)

10 Se preparan suplementos alimenticios animales con las subsiguientes composiciones, mezclando íntimamente la benzoiacrilanilida y el diluyente o diluyentes sólidos comestibles particulares:

		<u>kg</u>
	A. 3-(4-cloro-3-toluil)-2',6'-dimetilacrilanilida	7,5
15	Granos secos de destilería	92,5
	B. 3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	5,0
	Pienso de molino de soja	50,0
	Sémola de soja fina	45,0
	C. 3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	10,0
20	Solubles de melazas	90,0
	D. 3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	15,0
	Granos secos de destilería de maíz	55,0
	Harina de germen de maíz	30,0
	E. 3-(2,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	20,0
25	Salvado de trigo	30,0
	Granos secos de destilería de maíz	50,0

1

	<u>kg</u>
F. 3-(4-acetamidobenzoil)-2',6'-dimetilacril anilida	25,0
Granos secos de destilería de maíz	75,0
G. 3-(3-nitro-4-bromobenzoil)-2',6'-dimetil- acrilanilida	40,0
Harina de maíz	60,0
H. 3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2',6'-dimetilacril- anilida	10,0
Nicarbazin	15,0
Granos secos de destilería de maíz	75,0

5

10

Estos suplementos se preparan por molienda o mezcla-
do mecánicos de los ingredientes para garantizar la distri-
bución uniforme del compuesto activo.

15

Esta invención no se limita a las composiciones
coccidiostáticas que contienen las benzoilacrilanilidas co-
mo único ingrediente activo de la invención. Pueden prepa-
rarse composiciones que contienen un compuesto de este in-
vento mezclado con otro u otros coccidiostatos tales como
sulfaquinoxalina, otros compuestos sulfa, complejo de
4,4'-dinitrocarbanilida/2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina,
disulfuro de 3,3'-dinitrodifenilo, 5-nitrofurfural-semi-
carbazona, amprolium, zoalene, buquinolate, ethopabate,
Coydon, Cycostat, Coban y similares. La combinación de las
acrilanilidas sustituidas de esta invención con 6-amino-
bencil(sustituído)purinas y sus N-óxidos, descritas en la
patente francesa nº 2.126.800, es, sin embargo, invención

20

25

1 de nuestros colegas Brinton Miller y Edward McManus.

5 En la discusión anterior de este invento, se ha insistido sobre las composiciones sólidas donde el ingrediente activo se mezcla con un vehículo comestible en un suplemento alimenticio o en el pienso aviar final. Este es el método preferido de administración de los compuestos de benzoilacrilanilida de esta invención.

10 Otro método posible de tratamiento consiste en disolver o suspender el compuesto de benzoilacrilanilida en el agua de bebida de los animales. Este método puede utilizarse con ventaja en las aves de corral en las que se ha establecido la infección, porque las aves infectadas tienen tendencia a consumir menos pienso. La cantidad de coccidios-tato que puede ser administrada de esta forma, naturalmente, viene limitada por la solubilidad del producto en agua
15 o por la cantidad que puede suspenderse en el agua sin sedimentación indebida. Las dosis preferidas en el agua de bebida son habitualmente algo menores que las empleadas en un pienso sólido ya que el ganado aviar bebe aproximadamente el doble de lo que come. Una proporción adecuada en el
20 agua de bebida es la comprendida entre 0,001 % y 0,05 % del peso de la acrilanilida sustituida, siendo el intervalo preferido de 0,001 % a 0,025 % en peso. Para este fin, es conveniente preparar polvos dispersables o solubles en agua
25 en los que la benzoilacrilanilida sustituida está íntima-

1 mente dispersada en un vehículo adecuado sólido o líquido,
soluble y dispersable en agua, tal como dextrosa, sacarosa
u otros vehículos no tóxicos adecuados, a concentraciones
del orden de 0,03 % a 25 % en peso, con emulgentes y agen-
5 tes tensoactivos, si se desea. Después estos sólidos pueden
ser cómodamente agregados al agua de bebida por el criador
de las aves.

Un preparado típico para el agua de bebida contiene:
3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida, 0,025 %;
10 dextrosa, 30 %; propilenglicol, 20 %; dimetilpolisiloxano,
0,002 %; monooleato de polioxietilensorbitano, 0,2 %;
agua, hasta 100 %.

Los compuestos de esta invención son agentes anti-
coccidiósicos activos y se emplean en las composiciones anti-
15 ticoccidiósicas anteriores, preparándose por reacción del
ácido benzoilacrílico apropiadamente sustituido con la ani-
lina apropiadamente sustituida, en presencia de un reactivo
copulante. En el caso más adecuado, la benzoilacrilanilida
se prepara por reacción de una solución del ácido benzoil-
20 acrílico correspondiente y anilina con el complejo de oxi-
cloruro de fósforo/trietilamina. Lo mejor es preparar el
complejo in situ. El procedimiento preferido consiste en
tratar una solución en tetrahidrofurano de un equivalente
del ácido benzoilacrílico sustituido y un equivalente de la
25 anilina sustituida con un equivalente de oxiclорuro de fós-

1 foro seguido de la adición de dos equivalentes de trietil-
amina.

5 Cuando en el compuesto de anilina hay presentes gru-
pos aceptores de electrones o grupos que obstaculizan conside-
rablemente la reacción, se obtiene un mayor rendimiento
condensando los haluros de benzoilacrilo sustituido más
reactivos con un exceso de la anilina sustituida. Las reac-
ciones de este tipo y la preparación de los haluros de aci-
lo son familiares a los expertos en la técnica que utili-
zan agentes halogenantes como el pentacloruro de fósforo
10 o el cloruro de tionilo. Entre los materiales de partida
empleados para preparar los compuestos de esta invención,
los compuestos de anilina sustituida son conocidos.

15 También es conocido el ácido benzoilacrílico y los
ácidos benzoilacrílicos sustituidos pueden prepararse a
partir del benceno adecuadamente sustituido por condensa-
ción con anhídrido maleico. Esta reacción se efectúa por
técnicas comunes utilizadas en la condensación de Friedel-
Crafts, empleando los catalizadores habituales de ácido
20 de Lewis, especialmente el cloruro de aluminio, como se in-
dica en Papa, Journal of the American Chemical Society,
70:3356 (1948) y Gramer, Journal of the American Pharma-
ceutical Association, 37:439 (1948).

25 Cuando se preparan ácidos benzoilacrílicos sustitui-
dos donde los sustituyentes presentes en el benceno reacti-

1 vo tienen tendencia a impedir su condensación con el anhí-
drido maleico, es preferible emplear el siguiente método
preparativo. El benceno sustituido se hace reaccionar con
5 cloruro de dicloroacetilo, empleando por lo menos una can-
tidad equivalente del cloruro de diacetilo. Las sustancias
reaccionantes se mezclan en presencia de un catalizador
ácido de Lewis como cloruro de aluminio. Después de reac-
cionar a 50-90°C durante un periodo de 3 a 10 horas, se
aisla la acetofenona sustituida. Esta a su vez se hace
10 reaccionar con un alcóxido alcalino, adecuadamente metóxido
sódico, en un disolvente adecuado como alcohol metílico,
a la temperatura ambiente. Por disolvente adecuado se en-
tiende el que no reacciona irreversiblemente con las sustan-
cias reaccionantes ni con los productos. Al cabo de unas
15 2 horas, la reacción es generalmente completa y se aisla
el derivado dialcoxi. Por tratamiento con ácido, se obtie-
ne el hidrato de glioxal y se hace reaccionar por condensa-
ción con ácido malónico seguido de descarboxilación, forman-
do así el ácido benzoilacrílico sustituido deseado. Cuando
20 se preparan ácidos benzoilacrílicos sustituidos donde los
sustituyentes presentes en el benceno reaccionante impi-
den la condensación con el anhídrido maleico o producen un
isómero indeseable del ácido benzoilacrílico sustituido, es
preferible emplear el siguiente procedimiento preparativo.
25 La acetofenona sustituida correspondiente en ácido acético

1 acuoso se oxida con una cantidad equivalente de dióxido de
selenio (SeO_2) a $50-150^\circ\text{C}$, durante 0,5 a 3 horas. El hidra
to de fenilglioxal sustituido correspondiente se aísla y
se convierte en el ácido benzoilacrílico como se ha descri
5 to anteriormente.

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar la
invención y no deben ser considerados limitativos de la
misma.

Preparación de ácidos benzoilacrílicos

10

EJEMPLO 1

Acido 4-nitrobenzoilacrílico

Etapa 1: Hidrato de 4-nitrofenilglioxal

15

Se mezcla una solución de 67 g (0,60 moles) de SeO_2
en 60 ml de agua y 300 ml de ácido acético glacial con
100 g (0,60 moles) de p-nitroacetofenona y se calienta a
reflujo durante 1 hora.

20

La solución se enfría y se filtra. El residuo se la-
va con ácido acético y el filtrado y las aguas de lavado
se combinan y concentran hasta formar un residuo. Este re-
siduo se destila, el destilado se disuelve en agua hirvien-
do, se enfría y se filtra. Se obtienen 22,5 g de hidrato de
4-nitrofenilglioxal con un rendimiento del 19 %, que tiene
un punto de fusión de $87-90^\circ\text{C}$.

25

Etapa 2: Acido 3-(4-nitrobenzoil)acrílico

Se agita una solución de 28 g (0,42 moles) de hidra-

1 to de p-nitrofenilglioxal en 75 ml de piridina a 10-15°C
mientras se añaden 15 g (0,144 moles) de ácido malónico.
La mezcla se agita bajo nitrógeno durante unas 5 horas y
después se deja a la temperatura ambiente durante la no-
5 che. Después de permanecer en reposo la mezcla, que con-
tiene un precipitado, se trata con carbonato sódico acuoso
al 5 % (350 moles) con agitación. La mezcla resultante se
lava varias veces con CH₂Cl₂ y después se acidula con HCl
6N. Se decanta la fase acuosa del precipitado que se for-
10 ma y se extrae con CH₂Cl₂, siendo utilizados estos extrac-
tos para disolver el precipitado. El precipitado se disuel-
ve en CH₂Cl₂ caliente, se filtra, se diluye con hexano y
se enfría para dar dos masas de producto. Se obtienen
8,9 g, con un rendimiento del 28 %, de un producto con un
15 punto de fusión de 165-166,5°C.

EJEMPLO 2

Acido 3-(4-metiltiobenzoil)-acrílico

Se agita una suspensión de 66 g (0,500 moles) de
AlCl₃ en unos 600 ml de cloruro de metileno mientras se
20 añaden 20 g (0,20 moles) de anhídrido maleico. La solución
del complejo se separa por decantación y se agita mientras
se añaden 25 g (21 ml) de sulfuro de metilfenilo. La solu-
ción se calienta a reflujo durante 6 horas y después se de-
ja en reposo durante la noche.

25 Se agrega una solución de 100 ml de HCl concentrado

1 en 1 litro de agua de hielo y se agita la mezcla. Después
se separa la capa orgánica, se lava con agua y se extrae
con bicarbonato sódico acuoso. El extracto se lava con éter
y después se acidula con HCl 6N. Se filtra el precipitado
5 y se lava con agua.

El precipitado se disuelve en acetato de etilo, se
lava con agua, se seca, se reduce a pequeño volumen y se
diluye con hexano. Se obtiene el ácido 3-(4-metiltioben-
zoil)acrílico en dos masas, 10 g (23 %), p.f. 162-163°C.

10

EJEMPLO 3

Acido 3-(2,4,5-triclorobenzoil)acrílico

Etapa 1

Una suspensión de 40 g (0,30 moles) de cloruro de
aluminio en 200 ml de tetracloroetileno se trata con una
15 solución de 28,8 ml (44,2 g, 0,30 moles) de cloruro de
dicloroacetilo en 30 ml de tetracloroetileno. La solución
se agita durante 15 minutos y después se añaden 50 ml
(0,40 moles) de 1,2,4-triclorobenceno. Después la mezcla
se calienta a 90°C durante 6 horas y a continuación se
20 vierte en una mezcla de agua y hielo que contiene 90 ml de
HCl concentrado. Se sacude la mezcla y la fase acuosa se
extrae con cloruro de metileno. Los extractos se agregan a
la fase orgánica, se lavan con agua y una solución acuosa
de bicarbonato sódico, seguido de un lavado con una solu-
25 ción saturada de cloruro sódico. La solución se sacude con

1 carbón activo y después se filtra, se concentra hasta formar un residuo y se destila a vacío.

Etapa 2

5 La pentacloroacetofenona de la Etapa 1 se agrega a una solución de 13 g (0,241 moles) de metóxido sódico en 200 ml de metanol. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y después se enfría y se filtra dando 7,8 g de un sólido. El filtrado se concentra hasta formar un residuo que se recoge con cloruro de metileno y se lava con agua a 10 0°C, HCl al 2 % y cloruro sódico saturado. La solución seca se trata con carbón activo para dar un residuo de 20,8 g. Por trituración con éter de petróleo, seguido de filtración y separación del disolvente, se obtienen 7,2 g de producto crudo que después de recristalizar en éter da 4,1 g. 15 El residuo de 13 g se cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 5,3 g adicionales de producto.

Etapa 3

20 Estos 9,4 g (0,033 moles) de la Etapa 2 se disuelven en 60 ml de dioxano y se añaden 60 ml de HCl 6N. Después la mezcla se calienta a 80°C. Al cabo de 2 horas, se enfría la mezcla de reacción y se extrae con cloruro de metileno, se combinan los extractos y se lavan con cloruro sódico saturado. Se obtienen 9,3 g del producto.

Etapa 4

25 Este producto se disuelve en 25 ml de piridina y se

1 mezcla con una solución de 3,75 g (0,036 moles) de ácido ma-
lónico en 25 ml de piridina. Esta mezcla de reacción se agi-
ta durante la noche a la temperatura ambiente. Al cabo de
22 horas, se enfría la mezcla y se trata con 150 ml de car-
5 bonato sódico al 5 % frío. La solución se lava con benceno
y cloruro de metileno y se acidula con HCl 6N. Se filtra el
producto, se lava con agua y se recristaliza en acetato de
etilo-hexano. Se obtiene un peso total de 1,30 g en tres
masas cristalinas, con un punto de fusión de 177-181°C.

10

EJEMPLO 4

3-(4-Nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida

Se disuelven 10 g (0,045 moles) de ácido 4-nitroben-
zoilacrílico del Ejemplo 1 en 200 ml de tetrahidrofurano
seco y 7,0 ml de 2,6-xilidina, enfriando y agitando. Des-
15 pués, en rápida sucesión, se añaden 5,2 ml de oxiclорuro de
fósforo (POCl₃) y 17 ml de trietilamina. La mezcla se vuel-
ve oscura y la temperatura asciende a 35°C. Después de que
la reacción se modera y la temperatura desciende a 20°C, la
mezcla se agita durante 2,5 horas a la temperatura ambien-
20 te. Se diluye la mezcla con unos 350 ml de agua y se concen-
tra. Se forma un producto oleoso que después cristaliza.
Se filtra, se lava con agua y después con éter.

20

25

El producto se hace pasar por una columna de 350 g
de gel de sílice y se eluye con metanol al 1,5 % en CH₂Cl₂.
Se recoge el producto, se destila el exceso de disolventes

1 y se diluye con hexano. Después de filtrar el producto, se
suspende en acetato de etilo y se filtra de nuevo. Después
de lavar con éter, se seca la 3-(4-nitrofenil)-2',6'-dime-
5 tilacrilanilida dando 5,3 g (36 %), con un punto de fusión
de 210-212°C.

EJEMPLO 5

3-(3,4-Diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida

Se enfría a 5°C una solución de 6,12 g (0,025 moles)
de ácido 3,4-diclorobenzoilacrílico y 4,0 ml (3,94 g,
10 0,0325 moles) de 2,6-xilidina en 125 ml de tetrahidrofura-
no y se trata sucesivamente con 3,0 ml (5 g, 0,0328 moles)
de POCl₃ y 10 ml (7,25 g, 0,072 moles) de trietilamina. La
temperatura asciende hasta 25°C y después desciende a 20°C.
Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se
15 diluye con agua y se destila el disolvente. Se obtiene un
sólido semicristalino que se lava con agua y después se
suspende en acetato de etilo. Después de filtrar y lavar
con éter, se obtienen 2,8 g de 3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-
dimetilacrilanilida con un punto de fusión de 213-215°C.

20 Los siguientes compuestos adicionales se preparan em-
pleando POCl₃ como reactivo copulante, de acuerdo con el
método del Ejemplo 5 anterior. Se emplea una cantidad aná-
loga del ácido benzoilacrílico o del ácido benzoilacrílico
sustituído apropiado en lugar del ácido 3,4-diclorobenzoil-
25 acrílico del Ejemplo 5. Análogamente, se emplea una canti-

1 dad similar de la anilina adecuadamente sustituida en lu-
 gar de la 2,6-xilidina. Así, para preparar la 3-(benzoil)-
 2',5'-dimetilacrilanilida, se emplea una cantidad equiva-
 lente de ácido benzoilacrílico en lugar del ácido 3,4-di-
 5 clorobenzoilacrílico y una cantidad equivalente de 3,5-
 xilidina en lugar de la 2,6-xilidina.

	<u>Compuestos</u>	<u>Puntos de fusión</u>
	3-(4-trifluormetilbenzoil)-2',6'-dime- tilacrilanilida	189-191°C
10	3-(benzoil)-3',5'-ditrifluormetilacril- anilida	175-177°C
	3-(3,4-diclorobenzoil)-3',5'-dimetil- acrilanilida	166-167°C
	3-(benzoil)-4'-nitroacrilanilida	266-268°C (desc.)
	3-(benzoil)-4'-cloroacrilanilida	211-213°C
15	3-(benzoil)-4'-cianoacrilanilida	224-225°C
	3-(benzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida	158-159°C
	3-(4-clorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	205-207°C
	3-(4-bromobenzoil)-2',6'-dimetilacril- anilida	211-213°C
20	3-(3-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacril- anilida	211-212°C
	3-(4-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacril- anilida	210-212°C
	3-(2,3,4-triclorobenzoil)-2',6'-dimetil- acrilanilida	242-248°C
25	3-(benzoil)-4'-nitroacrilanilida	266-268°C (desc.)

	<u>Compuestos</u>	<u>Puntos de fusión</u>
1	3-(benzoil)-4'-cloroacrilanilida	211-213°C
	3-(benzoil)-4'-cianoacrilanilida	224-225°C
	3-(benzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida	158-159°C
5	3-(4-clorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	205-207°C
	3-(4-bromobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	211-213°C
	3-(3-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	211-212°C
10	3-(4-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	210-212°C
	3-(2,3,4-triclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	242-248°C
	3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	222-225°C
15	3-(4-metoxibenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	194-195°C
	3-(3-metil-4-clorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	182-184°C
	3-(4-acetamidobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	276-278°C
	3-(2,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	224-226°C
20	3-(2,4,5-triclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	238-240°C
	3-(benzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida	160-161°C
	3-(benzoil)-4'-metoxiacrilanilida	162-164°C
	3-(benzoil)-4'-trifluormetilacrilanilida	215-217°C
25	3-(benzoil)-2'-metilacrilanilida	168-169°C

1.	<u>Compuestos</u>	<u>Puntos de fusión</u>
	3-(benzoil)-4'-etoxiacrilanilida	167-168°C
	3-(benzoil)-4'-metiltioacrilanilida	167-168,5°C
	3-(benzoil)-4'-hidroxiacrilanilida	220-222°C
5	3-(benzoil)-2',4',6'-trimetilacrilanilida	212-213°C
	3-(benzoil)-2',4',6'-trimetilacrilanilida	212-213°C
	3-(benzoil)-3'-cianoacrilanilida	184-185°C.

EJEMPLO 6

10 3-(4-Metiltiobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida
 Se enfría a 5°C una solución de 11 g del ácido del Ejemplo 2 (0,050 moles) y 7,6 g (0,062 moles) de 2,6-xilidina en 250 ml de tetrahidrofurano y se trata en rápida sucesión con 9,6 g (0,062 moles) de POCl₃ y 13,6 g (0,136 moles) de trietilamina. Esta mezcla se calienta a 23°C con
 15 agitación durante 1 hora, después se diluye con agua y se concentra para separar el tetrahidrofurano. El producto se filtra y se lava primero con agua y después con acetato de etilo y éter. Se obtienen 7,8 g de 3-(4-metiltiobenzoil)-
 20 2',6'-dimetilacrilanilida, con un rendimiento del 43 %, que tiene un punto de fusión de 216-217°C.

EJEMPLO 7

25 3-(4-Metilsulfonil)-2',6'-dimetilacrilanilida
 Una suspensión de 650 mg (0,002 moles) de metiltioacrilanilida del Ejemplo 6 en 40 ml de CH₂Cl₂, conte-

1 niendo 1 ml de metanol, se trata con 890 mg (0,0044 moles)
de ácido m-cloroperbenzoico al 85 % en 20 ml de CH_2Cl_2 .
Después de permanecer en reposo durante la noche, la mez-
cla que contiene un precipitado se agita con 10 ml de bi-
5 carbonato sódico acuoso al 10 % y se filtra. El sólido se
lava con agua y se separa el filtrado. La fase orgánica se
lava con agua. El precipitado original se disuelve en clo-
ruro de metileno y la solución se combina con la solución
original en cloruro de metileno. Estas soluciones se fil-
10 tran y después se destila parcialmente el disolvente y se
diluye con hexano. Se obtienen 540 mg de 3-(4-metilsulfo-
nil)-2',6'-dimetilacrilanilida con un punto de fusión de
222-228°C.

EJEMPLO 8

3-Benzoil-2',6'-dicloroacrilanilida

15 Se hace pasar una corriente de nitrógeno a través
de un matraz que contiene 12,5 g de pentacloruro de fósfo-
ro. Enfriando y agitando, se añaden 10,6 g (0,060 moles)
de ácido 3-benzoilacrílico. Después de un intenso despren-
20 dimiento de cloruro de hidrógeno y continuando el enfria-
miento, la mezcla de reacción forma un líquido homogéneo
que se agita durante 15 minutos más. Después se añaden a
la mezcla de reacción 150 ml de éter dietílico seguido de
25 38,9 g (0,24 moles) de 2,6-dicloroanilina. La mezcla de
reacción se agita durante media hora más y después se deja

1 volver a la temperatura ambiente durante un periodo de
2,5 horas. Después la mezcla de reacción se trata con una
mezcla de hielo y agua. Se agita fuertemente la mezcla de
reacción durante 20 minutos y después el sólido se filtra
5 y se lava con agua, seguido de un lavado con éter. El sólido
se recoge en CHCl_3 , se seca sobre sulfato magnésico
y luego se concentra a vacío hasta sequedad. El rendimiento
es de 5,8 g de un producto que tiene un punto de fusión
de $198-201^\circ\text{C}$. Este producto se purifica adicionalmen
10 te suspendiéndolo en 50 ml de CHCl_3 , seguido de filtra
ción y lavado con CHCl_3 adicional. Así se obtienen 4,33 g
de un producto que tiene un punto de fusión de $207-208^\circ\text{C}$.

Los siguientes compuestos adicionales se preparan
empleando el reactivo PCl_5 de acuerdo con el método del
15 Ejemplo 8 anterior. Se emplea una cantidad análoga del áci
do benzoilacrílico o del ácido benzoilacrílico sustituido
apropiado en lugar del ácido benzoilacrílico del Ejem
plo 7. Análogamente, se emplea una cantidad similar de la
anilina apropiadamente sustituida en lugar de la 2,6-dicloro
20 roanilina. Así, para preparar 3-(benzoil)pentafluoracril
anilida, se emplea una cantidad análoga de ácido benzoil
acrílico y una cantidad similar de pentafluoranilina en
lugar de la 2,6-dicloroanilina.

25

	<u>Compuestos</u>	<u>Puntos de fusión</u>
1	3-(benzoil)pentafluoracrilanilida	167-169°C
	3-(benzoil)-2',4',6'-tricloroacrilanilida	214-215°C
5	3-(benzoil)-2',4',5',6'-tetracloroacrilanilida	214-216°C
	3-(benzoil)-2',6'-dibromoacrilanilida	243-244°C
	3-(benzoil)-2',6'-dimetil-4-nitroacrilanilida	221-222°C
	3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-dicloroacrilanilida	204-206°C
10	3-(benzoil)pentafluoracrilanilida	166-168°C
	3-(benzoil)-2',6'-dicloroacrilanilida	208-209°C
	3-(benzoil)-2'-cianoacrilanilida	164-185°C.

EJEMPLO 9

15 Para determinar la actividad anticoccidiósica de los compuestos de esta invención, se emplea el método siguiente. Se produce una coccidiosis cecal en pollitos de 2 semanas, pesando unos pollitos de la raza Leghorn blanca criados normalmente e introduciéndolos en jaulas con pisos de alambre (entonces en grupos de tres). Los pollitos reciben ad libitum una ración de laboratorio normal con la que se mezcla un 0,1 % de hidrocioruro de prolintano inmediatamente antes de su empleo. Como patrones de referencia se utilizan Nicarbazin y amprolium. Unos grupos de control de aves normales e infectadas reciben solamente la ración basal.

20

25 Al segundo día del ensayo, los pollitos son inoculados por

1 vía oral cada uno de ellos con 50.000 oocistos esporulados
de Eimeria tenella. Al cabo de 6, 7 y 8 días del ensayo,
se examinan los papeles situados debajo de las jaulas para
determinar la presencia de excrementos sanguinolentos. Se
5 adscribe una puntuación de 0 si no se observan manchas de
sangre; se adscriben unas puntuaciones de 1, 2 ó 4 para
1-3, 4-6 y más de 6 manchas sanguinolentas, respectivamen-
te. Al octavo día del ensayo, se pesan las aves sobrevi-
vientes, se sacrifican y se examinan someramente para de-
10 terminar las lesiones de coccidiosis cecal. Los intestinos
ciegos normales se puntúan 0 y los ciegos con lesiones de-
tectables, moderadas y máximas se puntúan 1, 2 y 4, respec-
tivamente. Cuando muere un pollo y hay presentes lesiones
de coccidiosis cecal, se registra una puntuación de 5.
15 Los compuestos son clasificados sobre la base de las pun-
tuaciones totales de manchas de sangre y lesiones cecales,
como sigue: A, activo, 0-3; MA, moderadamente activo, 4-7;
IA, ligeramente activo, 8-10; e inactivo, > 10. El aumento
de peso viene indicado como bueno (B) o regular (R). Por
20 debajo de las dosis indicadas, se observan ciertos indi-
cios de inactividad.

Los resultados ilustrativos son:

25

1	<u>Compuestos</u>	<u>Dosis (%) en la ración</u>	<u>Actividades anti-E. tenella</u>	<u>Aumentos de peso</u>
	3-(3,5-diclorobenzoil)-2'-metil-acrilanilida	0,0125	A	-
5	3-(3,5-diclorobenzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida	0,0125	MA	-
	3-(4-metoxibenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,0125	A	-
	3-(4-cloro-2-toluil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,0125 0,006	A MA	- -
10	3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,0125 0,006	A A	- -
	3-(4-acetamidobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,0125 0,006	A LA	- -
15	3-(2,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,0125 0,006 0,003	A A LA	- - -
	3-(benzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida	0,05 0,025 0,0125	A A LA	R B R
	3-(benzoil)-2',6'-dicloroacrilanilida	0,0125 0,006	A MA	B B
20	3-(4-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,05 0,025 0,0125	A A LA	B B B
	3-(benzoil)-2',3',4',5',6'-pentafluoracrilanilida	0,050 0,025 0,0125 0,006 0,003	A A MA LA LA	B B B B B
25				

1	<u>Compuestos</u>	<u>Dosis (%) en la ración</u>	<u>Actividades anti-E. tenella</u>	<u>Aumentos de peso</u>
	3-(benzoil)-3',5'-ditrifuormetil-acrilanilida	0,050 0,0125	A MA	B B
5	3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,050 0,025 0,0125	A A A	R B B
	3-(4'-bromo-3-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,050 0,025 0,0125 0,006	A A A A	R B B B
10	3-(benzoil)-2',4',6'-tricloroacrilanilida	0,05	A	B
	3-(benzoil)-2',6'-dibromoacrilanilida	0,05	A	R
	3-(benzoil)-2',6'-dimetil-4'-nitroacrilanilida	0,05 0,0125	A A	R B

EJEMPLO 10

15 Con objeto de ilustrar la actividad contra una cepa de campo de E. tenella como la que se encontraría en los pollos criados comercialmente, se emplea el siguiente método.

20 Unos pollos cruzados blancos de dos semanas de edad, del mismo sexo y peso, son enjaulados en grupos de 8 a 10 y reciben una ración comercial normal a la que se añaden las drogas inmediatamente antes de su uso. Las aves de control infectadas y sin infectar reciben solamente la ración basal. Al segundo día del ensayo, los pollos son inoculados por vía oral por un cierto número de oocistos esporulados de

25

1 E. tenella suficiente para producir una mortalidad significativa en los grupos de control no medicados.

5 Se emplean varios criterios para la evaluación de la eficacia anticoccidiósica de una droga. Estos incluyen observaciones y registros sobre el grado de mortalidad, el crecimiento, la gravedad de las lesiones patológicas y el número de oocistos producido. Las lesiones coccidiales son puntuadas de acuerdo con el siguiente sistema: 0 = normal, 1 = detectable, 2 = moderada, 3 = marcada y 4 = máxima.

10 Para obtener una estimación de la producción de oocistos, los intestinos ciegos se homogeneizan en una mezcladora. Se diluyen partes alícuotas apropiadas, se introducen en un hemocitómetro y se cuentan. Los recuentos de oocistos se clasifican basándose en el porcentaje relativo de cuentas de los controles infectados no medicados. Los grados de crecimiento se evalúan basándose en el porcentaje relativo de crecimiento de los controles no infectados y no medicados.

15 Los resultados se encuentran en la siguiente Tabla II.

20

25

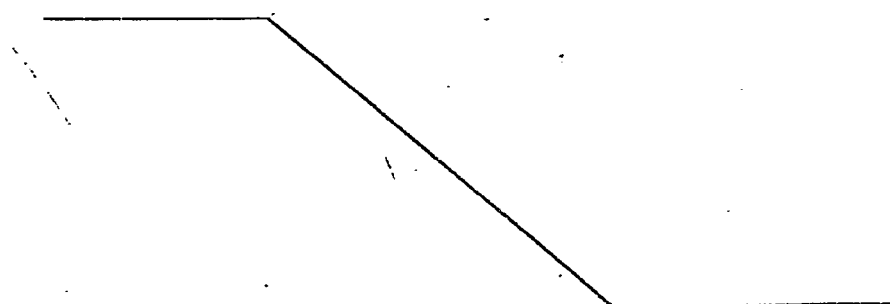


TABLA II
Eficacia de las 3-benzoiacrilamidas contra E. tenella (cepas de campo)

<u>Muestra n°</u>	<u>% en la dieta</u>	<u>Aumento de peso absoluto</u>	<u>Puntación de lesiones grandes</u>	<u>Millones de oocistos/pollc</u>	<u>Grado de supervivencia</u>	<u>Aumento de peso relativo</u>
Promedio normal	-	111,7	0,0	0,0	100	100
Promedio infectado	-	75,4	4,0	44,5	26	67
3-(benzoi)-2',6'-dicloroacrilanilida	0,05	121,1	0,0	0,1	100	108
	0,025	127,5	0,0	0,5	100	114
	0,0125	114,9	1,6	4,4	100	103
	0,006	110,4	2,1	16,3	100	99
3-(benzoi)-3',5'-dimetilacrilanilida	0,05	116,6	0,0	0,2	100	104
	0,025	131,4	0,3	3,1	100	118
	0,0125	117,6	1,6	9,0	100	105
	0,006	103,4	3,3	19,6	100	93
3-(4-nitrobenzoi)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,05	123,6	0,1	0,7	100	111
	0,025	120,3	0,6	5,1	100	108
	0,0125	108,0	1,7	13,8	90	97
	0,006	96,9	2,6	11,6	80	87
3-(benzoi)-pentafluoroacrilanilida	0,05	120,7	0,1	0,9	100	108
	0,025	118,9	0,6	5,6	100	106
	0,0125	124,0	1,3	6,7	100	111
	0,006	92,6	2,9	14,5	100	83
3-(4-bromo-3-nitrobenzoi)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,05	122,5	0,0	0,3	100	110
	0,025	129,7	0,0	0,6	100	116
	0,0125	126,5	0,6	2,6	100	113
	0,006	111,3	1,8	13,6	100	100
3-(3,4-diclorobenzoi)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,05	121,6	0,0	0,0	100	109
	0,025	120,9	0,0	0,1	100	108
	0,0125	117,0	0,0	1,3	100	105
	0,006	108,0	1,4	5,3	100	97

TABLA II

Eficacia de las 3-benzoilacrilamidas contra E. tenel

	<u>Muestra nº</u>	<u>% en la dieta</u>	<u>Aumento de peso absoluto</u>	<u>Puntuación de lesiones grandes</u>	<u>Millon oocis pol</u>
5	Promedio normal	-	111,7	0,0	0,
	Promedio infectado	-	75,4	4,0	44,
10	3-(benzoil)-2',6'-dicloroacrilanilida	0,05	121,1	0,0	0,
		0,025	127,5	0,0	0,
		0,0125	114,9	1,6	4,
		0,006	110,4	2,1	16,
	3-(benzoil)-3',5'-dimetilacrilanilida	0,05	116,6	0,0	0,
		0,025	131,4	0,3	3,
		0,0125	117,6	1,6	9,
		0,006	103,4	3,3	19,
15	3-(4-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,05	123,6	0,1	0
		0,025	120,3	0,6	5
		0,0125	108,0	1,7	13
		0,006	96,9	2,6	11
	3-(benzoil)-pentafluoracrilanilida	0,05	120,7	0,1	0
		0,025	118,9	0,6	5
		0,0125	124,0	1,3	6
		0,006	92,6	2,9	14
20	3-(4-bromo-3-nitrobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,05	122,5	0,0	0
		0,025	129,7	0,0	0
		0,0125	126,5	0,6	2
		0,006	111,3	1,8	13
	3-(3,4-diclorobenzoi)-2',6'-dimetilacrilanilida	0,05	121,6	0,0	0
		0,025	120,9	0,0	0
		0,0125	117,0	0,0	0
		0,006	108,0	1,4	5

25

TABLA II

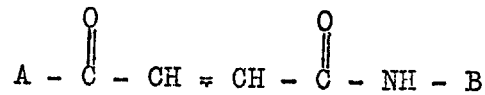
las 3-benzoilacrilamidas contra E. tenella (cepas de campo)

<u>Aumento de peso absoluto</u>	<u>Puntuación de lesiones grandes</u>	<u>Millones de oocistos/pollo</u>	<u>Grado de supervivencia</u>	<u>Aumento de peso relativo</u>
111,7	0,0	0,0	100	100
75,4	4,0	44,5	26	67
121,1	0,0	0,1	100	108
127,5	0,0	0,5	100	114
114,9	1,6	4,4	100	103
110,4	2,1	16,3	100	99
116,6	0,0	0,2	100	104
131,4	0,3	3,1	100	118
117,6	1,6	9,0	100	105
103,4	3,3	19,6	100	93
123,6	0,1	0,7	100	111
120,3	0,6	5,1	100	108
108,0	1,7	13,8	90	97
96,9	2,6	11,6	80	87
120,7	0,1	0,9	100	108
118,9	0,6	5,6	100	106
124,0	1,3	6,7	100	111
92,6	2,9	14,5	100	83
122,5	0,0	0,3	100	110
129,7	0,0	0,6	100	116
126,5	0,6	2,6	100	113
111,3	1,8	13,6	100	100
121,6	0,0	0,0	100	109
120,9	0,0	0,1	100	108
117,0	0,0	1,5	100	105
108,0	1,4	5,3	100	97

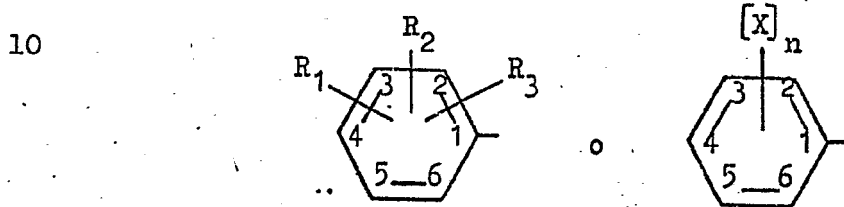
1 En resumen la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

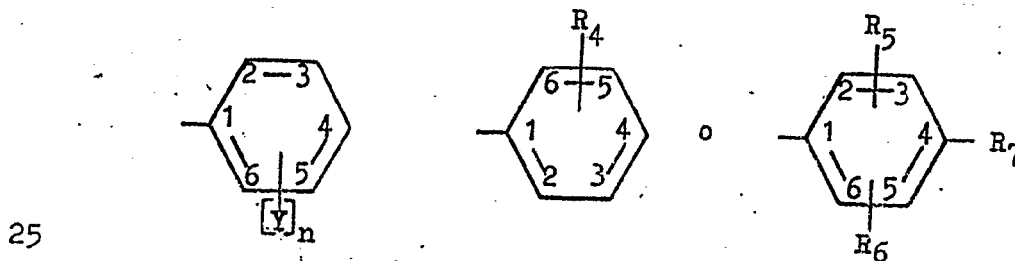
5 1. Un procedimiento para la preparación de benzoilacril
anilidas sustituidas de fórmula



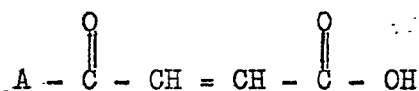
donde A es



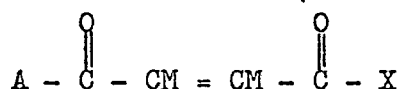
15 donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, halógeno,
nitro, alquil(inferior)sulfuro, alquil(inferior)sulfonilo, -
alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)amino, -
trihaloalquilo inferior, ciano o hidroxilo; con la condición
de que por lo menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es distinto
de nitro; X es halógeno y n es un número entero que vale 4 ó
20 5; y donde B es



1 donde Y es halógeno, y n es el definido anteriormente; R₄
 es ciano, halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior,
 alquil(inferior)sulfuro, trihaloalquilo inferior o hidroxilo;
 R₅ y R₆ son independientemente alquilo inferior, alcoxi infe-
 5 rior, trihaloalquilo inferior o halógeno; y R₇ es halógeno,
 nitro o hidrógeno; con la condición de que, cuando R₅ es - -
 2-alquilo inferior, R₆ es 6-alquilo inferior y R₇ es hidróge-
 no, entonces por lo menos uno de los grupos R₁, R₂ y R₃ es -
 distinto de hidrógeno o de alquilo inferior; cuyo procedimiento
 10 consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



a) con un compuesto de fórmula H₂NB en presencia de un reactivo
 copulante o b) con un reactivo halogenante para formar un ha-
 15 luro de benzoilacrilato de fórmula:



y después hacer reaccionar el haluro de acrilato con un compuesto
 de fórmula H₂NB en presencia de un reactivo copulante o en
 20 ausencia de esta transformación de este reactivo copulante -
 del ácido en su derivado de haluro de ácido previamente a la
 reacción con un compuesto de fórmula H₂NB.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 R₁ y R₂ son hidrógeno y R₃ es halógeno, nitro, alquil(inferior)
 25 sulfuro, alquil(inferior)sulfonilo, alquilo inferior, alcoxi

1 inferior, alcanoil(inferior)amino, trihaloalquilo inferior,
ciano o hidroxilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
R₁ es hidrógeno y R₂ y R₃ son independientemente halógeno, -
5 nitro, alquil(inferior)sulfuro, alquil(inferior)sulfonilo,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)amino,
trihaloalquilo inferior, ciano o hidroxilo.

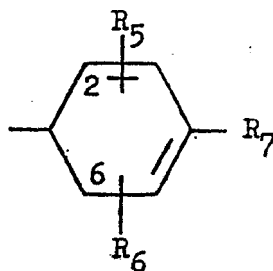
4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde
R₃ se encuentra en la posición 4.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde
R₂ y R₃ están en las posiciones 2 y 4 respectivamente.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde
R₂ y R₃ están en las posiciones 3 y 4 respectivamente.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde
R₂ y R₃ son halógeno.

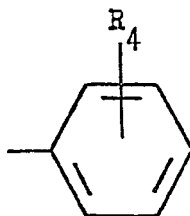
8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
B es



20 R₅ está en la posición 2, R₆ está en la posición 6 y R₇ es
hidrógeno.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde
R₅ y R₆ son metilo.

1 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
B es



10 y R₄ es ciano, halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)sulfuro, trihaloalquilo inferior o hidroxilo.

 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, donde R₄ es alquilo inferior en la posición 2.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 3-(3,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida.

 13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 3-(2,4-diclorobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida.

20 14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 3-(4-acetamidobenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida.

 15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2',6'-dimetilacrilanilida.

25 16. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

1 el compuesto obtenido es 3-(4-cloró-3-tolil)-2',6'-dimetila
crilanilida.

5 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 3-(4-metoxibenzoil)-2',6'-dimetila
crilanilida.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 3-(3,4-diclorobenzoil)-2'-metilacri
lanilida.

10 19. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 3-(3,4-diclorobenzoil)-3',5'-dimeti
lacrilanilida.

20. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2'-metilacri
lanilida.

15 21. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOILACRILANILIDAS SUSTI
TUIDAS.

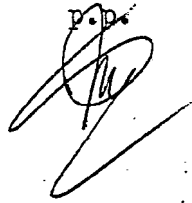
20

25

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y una
páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 13 de Noviembre de 1.974
BERNARDO UNGRIA

p.p.


10

15

20

25