

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 441138	10 A I
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 41053/74	32 FECHA 20 de septiembre de 1.974	33 PAIS INGLATERRA
--	---------------------------------------	-----------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-CIANOSALICILANILIDAS

71 SOLICITANTE (S) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Imperial Chemical House, Millbank. London, S.W.1., Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

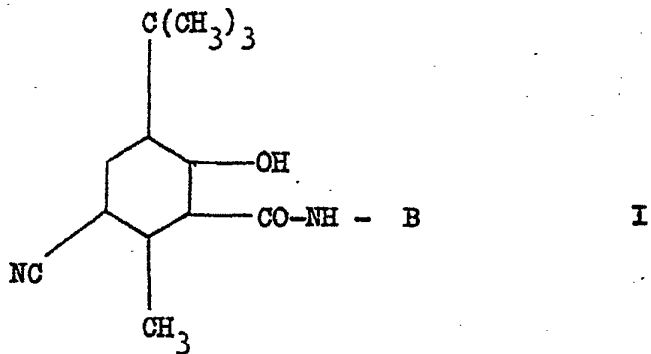
73 REPRESENTANTE

74 REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET
--

La presente invención se refiere a la preparación de 5-cianosalicilanilidas que poseen actividad antihelmíntica.

Según la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de 5-cianosalicilanilidas, de fórmula:

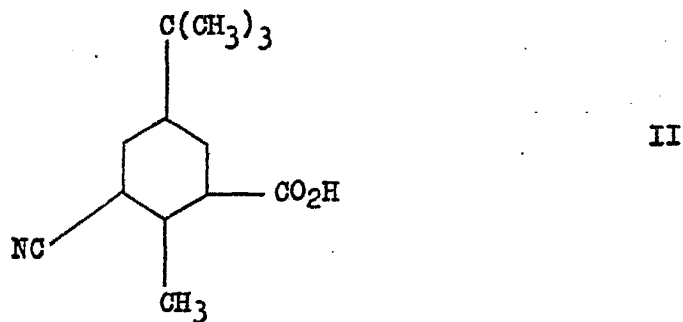
5



10

en la que el anillo B lleva de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, radicales ciano, nitro y alquilo C₁₋₄, y entre radicales fenoxi, feniltio y benzilo, cada uno llevando uno o dos sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y radicales nitro; o una sal de adición de base de estos; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un ácido 5-cianosalicílico, de fórmula:

20



25

con una anilina de fórmula:



30

en presencia de un agente de condensación apropiado; y a continuación, cuando se requiere una sal de adición de base, se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con una base apropiada.

Una sal de adición de base, particularmente apropiada, es una sal de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo la sal de sodio, potasio ó magnesio, o una sal con una base orgánica, por ejemplo la sal de piperidina, piperazina o trimetilamina.

Un valor particularmente apropiado para el radical alquilo C_{1-4} , cuando es un sustituyente en el anillo B, es, por ejemplo, un radical metilo o isopropilo.

Un valor particularmente apropiado para el átomo de halógeno, cuando es un sustituyente en el anillo B es, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo ó yodo.

Grupos específicos de 5-cianosalicilanilidas que pueden obtenerse por el procedimiento de esta invención comprenden aquellos compuestos de fórmula I en los que: (a) el anillo B forma un radical fenilo que lleva sustituyentes en las posiciones 2- y 4-, según se detalla anteriormente, por ejemplo un radical fenilo que lleva un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo en la posición 2- y un radical nitro o ciano en la posición 4-, en especial un radical 2-cloro-4-nitro-, 2-trifluorometil-4-nitro- ó 2-trifluorometil-4-cianofenilo; y (b) el anillo B forma un radical fenilo que lleva sustituyentes en las posiciones 3- y 4-, ó posiciones 3-, 4- y 5-, siendo por lo menos uno de dichos sustituyentes un radical ciano ó un átomo de halógeno y el sustituyente o sustituyentes restantes según se detalla anteriormente.

Derivados de salicilanilida específicos que pueden obtenerse por el procedimiento de la presente invención son los

que se describen a continuación en los Ejemplos, y entre estos, un derivado de salicilanilida preferido de la invención es, por ejemplo, la 2',4'-dicloro-5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida, la 2'-trifluormetil-4'-5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida, la 2'-trifluormetil-4'-(4-cianofeniltio)-5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida, la 2'-bromo-4'-(4-cianofeniltio)-5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida, la 3'-cloro-4',5-diciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida, la 4'-cloro-3',5-diciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida ó la 2'-bromo-4',5-diciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida, o una sal de adición de base de esta.

Un agente de condensación particularmente apropiado es, por ejemplo, tricloruro de fósforo. El procedimiento se lleva a cabo convenientemente calentando los reactantes juntos, por ejemplo, a una temperatura entre 50 y 250°C, en un disolvente inerte con punto de ebullición entre 100 y 250°C, por ejemplo, clorobenceno ó 1,2,4-triclorobenceno.

Los derivados de salicilanilida poseen actividad anti helmíntica y son particularmente valiosos para el tratamiento de animales de sangre caliente, por ejemplo, animales domésticos, tales como ovinos o bovinos, que se encuentran infectados con lombriz hepática, por ejemplo, con Fasciola hepática.

La actividad de los derivados de salicilanilida puede ser demostrada por su acción para eliminar la Fasciola hepática de las ratas, conforme a un proceso de ensayo convencional para dicha actividad. En este ensayo, los derivados de salicilanilida específicos que se han descrito muestran actividad en una dosis mínima del orden de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg cuando se los administra oralmente. En este ensayo no se detectaron efectos tóxicos manifiestos en las dosis activas.

Otro ensayo convencional utilizado para demostrar la

actividad contra la lombriz hepática, utiliza la acción de un compuesto de ensayo para remover la Fasciola hepática de las ovejas. En este ensayo, por ejemplo, los compuestos 2',4'-dicloro-5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida; 2'-trifluormetil-4',5-diciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida y 2'-bromo-4'-(4-cianofeniltio)-5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida; muestran actividad a una dosis mínima del orden de 0,25 hasta 2,5 mg/kg cuando se los administra oralmente o en forma subcutánea. En este ensayo no se detectaron efectos tóxicos manifiestos en la dosis activa.

Cuando se los utiliza para combatir infestaciones de lombriz hepática en animales domésticos, por ejemplo, ovinos o bovinos, los derivados de salicilanilida se administran preferentemente de manera oral bajo la forma de un líquido tal que cada animal recibe una dosis comprendida entre 0,25 y 20 mg/kg.

Los derivados de salicilanilida también pueden ser administrados por inyección o por aplicación tópica, en cuyo caso una dosis comprendida entre 0,5 y 20 mg/kg resulta apropiada.

Los derivados de salicilanilida se utilizan en la forma de composiciones antihelmínticas convencionales, comprendiendo un diluyente o portador oral, parenteral o tópicamente aceptable, juntamente con un derivado de salicilanilida.

Una composición particularmente apropiada para la administración oral se encuentra convencionalmente bajo la forma de un líquido, un bolo, tableta, cápsula, solución o suspensión oleosa, emulsión de aceite en agua, polvo dispersable, bloque de sal, una premezcla apropiada para el agregado a alimentos de ganado o una mezcla con alimentos para ganado. Una composición particularmente apropiada para ser administrada en forma parenteral, se encuentra convenientemente bajo la forma de una solu-

ción o suspensión acuosa u oleosa esteril. Una composición particularmente apropiada para administración tópica, se encuentra convenientemente bajo la forma de una solución que contiene un solvente o mezcla de solventes, capaz de ser absorbida en forma percutánea, lo cual proporciona una distribución sistémica del agente activo.

La composición puede ser obtenida de la manera convencional y utilizando excipientes también convencionales.

El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Se agregaron lentamente 0,24 g de tricloruro de fósforo a una solución agitada de 1,2 g de ácido 5-ciano-3-metil-3-t-butilsalicílico y 0,84 g de 2,4-dicloroanilina en 66 g de clorobenceno, mantenido a 60°C, y la mezcla se agitó entonces bajo reflujo durante 4,5 horas. La solución caliente se decanta desde materia insoluble y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se agregan sucesivamente tolueno y éter de petróleo con p.e. 60-80°C, y luego se eliminan por evaporación bajo presión reducida, y el residuo es enfriado (con lo cual solidifica) y se agita con 60 g de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla es filtrada y el residuo sólido es secado y cristalizado desde ciclohexano. Se obtiene así 2',4'-dicloro-5-ciano-6-metil-3-t-butyl-salicilanilida, p.f. 159-161°C.

El ácido 5-ciano-6-metil-3-t-butilsalicílico utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Una solución de 16,8 g de bromo en 105 g de ácido acético glacial se agrega durante 80 minutos a una solución agitada de 20,8 g de ácido 6-metil-3-t-butilsalicílico en 190 g de ácido

acético glacial, y la mezcla es agitada a temperatura de laboratorio durante 1 hora más y luego se vierte en 50 ml de una mezcla de hielo y agua. La mezcla es filtrada y se obtiene así como residuo sólido ácido 5-bromo-6-metil-3-t-butilsalicílico, p. f. 212-214°C.

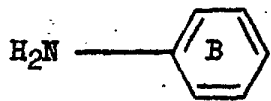
Una solución del anterior ácido en éter se trata con un exceso de una solución etérea de diazometano, y la mezcla es evaporada hasta sequedad. Se obtiene así, cuantitativamente, metil 5-bromo-6-metil-3-t-butilsalicilato, p.f. 54-58°C.

Una mezcla de 10,2 g del anterior éster, 4,0 g de cianuro cuproso anhidro y 10 ml de N,N-dimetilformamida es calentada bajo reflujo durante 75 minutos, enfriada y agregada a una columna cromatográfica de gel de sílice. La columna es eluida con una mezcla de éter de petróleo con p.e. 60-80°C y cloroformo, siendo la proporción de cloroformo aumentada gradualmente hasta una proporción volumétrica de mezcla de 1:1 y las fracciones finales del eluato se evaporan hasta sequedad. Se obtiene así metil 5-ciano-6-metil-3-t-butilsalicilato, p.f. 109-112°C.

Una mezcla de 4,8 g del anterior éster, 3,2 g de hidróxido de potasio y 150 ml de agua es agitada y calentada a 95°C durante tres horas y luego filtrada, y el filtrado se enfría y acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso diluido. La mezcla es filtrada y se obtiene así como residuo sólido ácido 5-ciano-6-metil-3-t-butilsalicílico, p.f. 215-217°C, (con descomposición).

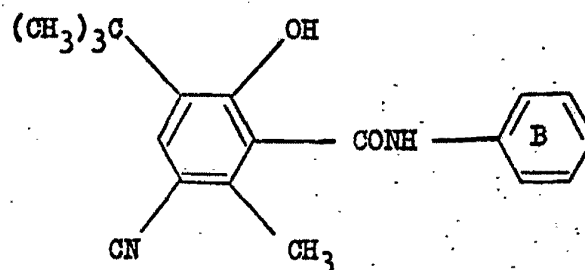
Ejemplo 2

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1, excepto que se utiliza un derivado de anilina de la fórmula:



en vez de 2,4-dicloroanilina. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla:

5



10

Compuesto No.	Sustituyente(s) en el anillo B	p.f. (°C)
1	3,5-dicloro	247 - 249 (a)
2	3,5-bistrifluorometilo	266 - 270 (a)
3	4-ciano-2-trifluorometilo	169 - 171
4	2-cloro-4-ciano	189 - 191
5	4-bromo-2-trifluorometilo	200 - 202
6	4-p-clorobenzoilo	197,5-199,5

15

Ejemplo 3

20

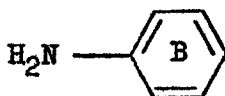
Se agrega 0,225 ml de tricloruro de fósforo a una suspensión agitada de 1,5 g de ácido 5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicílico y 2,24 g de sulfuro de 4-amino-4'-bromo-3-trifluorometil difenilo en 100 ml de clorobenceno a 60°C. La mezcla se calienta bajo reflujo durante aproximadamente 7 horas, durante cuyo tiempo se sigue el curso de la reacción mediante análisis de la mezcla reactiva por cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice utilizando cloroformo como eluyente. El licor caliente sobrenadante es decantado desde un residuo gomoso y evaporado hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar un sólido oleoso. Este sólido es primeramente lavado con 3 x 30 ml de

25

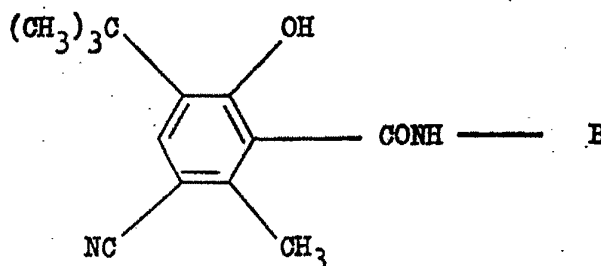
30

éter de petróleo en ebullición con p.e. 60-80°C, y luego se
 cristaliza desde metanol acuoso para proporcionar 2'-trifluoro-
 -4'-(4-bromofeniltio)-5-ciano-3-t-butil-6-metilsalicilanilida,
 p.f. 211-215°C. La ulterior purificación mediante recristaliza
 5 ción desde una mezola de metanol y acetato de etilo proporciona
 un material que tiene p.f. 213-215°C.

De manera similar, partiendo de una anilina de la fórm
 mula:



se obtienen las siguientes salicilanilidas de la fórmula:



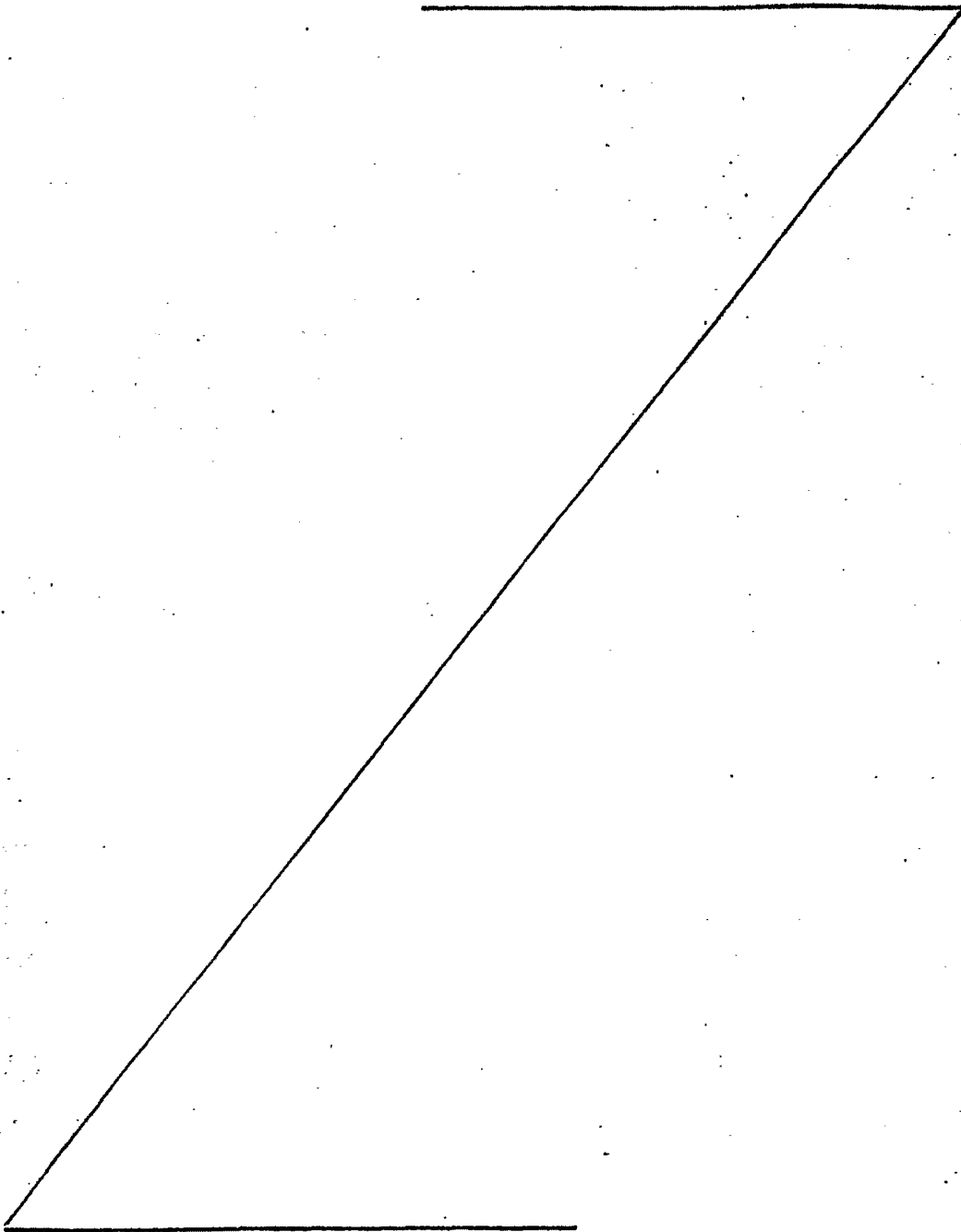
20

Compuesto No.	Sustituyente(s) en el anillo B	p.f. (°C)	
1	2-iodo-4-cloro	157 - 158	
2	3,4-dicloro	185 - 186	
3	4-bromo	122 - 125	
4	2,4-dibromo	176 - 178	
25	5	2-iodo-4-bromo	149 - 150
6	2,4,5-tricloro	195 - 197	
7	3,4,5-tricloro	253 - 254	
8	3-ciano-4-cloro	220 - 222	
9	2-cloro-5-ciano	167 - 169	
30	10	2-iodo-4-ciano	192 - 194

Compuesto No.	Sustituyente(s) en el anillo B	p.f. (°C)
11	2-bromo-4-ciano	187 - 189
5 12	2-i-propil-4-ciano	231 - 235
13	3-cloro-4-ciano	130 - 140
14	3,5-dicloro-4-ciano	288 - 290
15 15	2-metil-4-nitro	203 - 205
16	2-ciano-4-nitro	115 - 120
10 17	2-trifluorometil-4-(4-cianofenoxi)	219 - 221
18	3-cloro-4-(4-bromofenoxi)	109 - 110
19	3,5-dicloro-4-(4-fluorofenoxi)	233 - 235
20 20	3,5-dicloro-4-(4-clorofenoxi)	231 - 233
21	3,5-dicloro-4-(4-bromofenoxi)	233 - 236
15 22	3,5-dicloro-4-(2,4-diclorofenoxi)	216 - 219
23	3,5-dicloro-4-(2,5-diclorofenoxi)	160 (des.)
24	2-bromo-3,5-dicloro-4-(3,4-dicloro fenoxi)	104 - 106
25	3,5-dicloro-4-(2-clorofenoxi)	157 - 159
20 26	4-(4-clorofeniltio)	159 - 161 (desc.)
27	4-(4-bromofeniltio)	122 - 124
28	4-(4-cianofeniltio)	196 - 198
29	4-(4-nitrofeniltio)	140 - 142
30 30	2-bromo-4-(4-cianofeniltio)	147 - 150 (desc.)
31	2-bromo-4-(4-nitrofeniltio)	111 - 114
32	2-trifluorometil-4-(4-cianofeniltio)	166 - 169
33	3,5-dicloro-4-(4-clorofeniltio)	227 - 229
34	3,5-dicloro-4-(4-bromofeniltio)	240 - 242

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

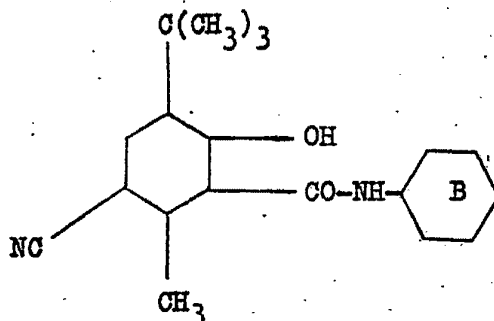
5



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar 5-cianosalicilanilidas, de fórmula:

5

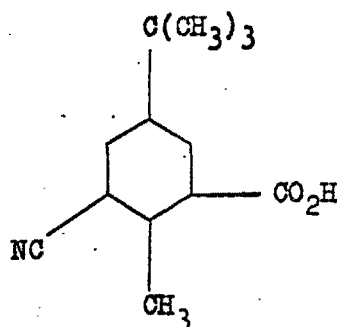


10

en la que el anillo B lleva de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, radicales ciano, nitro y alquilo C_{1-4} , y entre radicales fenoxi, feniltio y benzoilo, cada uno llevando uno o dos sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y radicales nitro; o una sal de adición de base de estos; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un ácido 5-cianosalicílico, de fórmula:

15

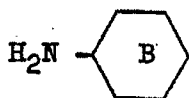
20



25

con una anilina de fórmula:

30



en presencia de un agente de condensación apropiado; y a continuación, cuando se requiere una sal de adición de base, se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con una base apropiada.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo calentando los materiales de partida a 50 - 250°C con tricloruro de fósforo como agente de condensación en un disolvente inerte con punto de ebullición de 100 - 250°C.

10 3ª.- Procedimiento para preparar 5-cianosalicilanilidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 15 FEB. 1977

15 IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

