

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

MNL

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NUMERO	(12) AI
	446.222	
(20)	(21) FECHA DE PRESENTACION	
	18 MARZO 1.976	

(30) PRIORIDADES	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
559.616	18-3-75	U.S.A.
648.681	13-1-76	U.S.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7C	

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO DE NUEVOS DERIVADOS DE SALICILANILIDA.

(71) SOLICITANTE (S)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Located at Turnhoutsebaan 30 BEERSE (Bélgica)

(72) INVENTOR (ES)
Marcel A.C. Janssen Chemist and y Victor K. Sipido Chemist, ambos de nacionalidad belga.

(73) TITULAR (ES)
JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.

(74) REPRESENTANTE
D.BERNARDO UNGRIA GOIBURU

**POOR
QUALITY**

RESULTADO DE LA INVENCION

Compuestos de la clase de las salicilanilidas sustituidas en la posición 4 del radical anilino con un grupo -CH(CN)-Ar, donde Ar es fenilo, fenilo sustituido, tienilo, halotienilo o naftalenilo, siendo útiles estas salicilanilidas como parasiticidas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención se refiere al campo de los derivados de salicilanilida que presentan actividad parasiticida.

Estas salicilanilidas difieren de las de la técnica anterior, entre otras cosas, por la presencia de un grupo α -cianoarilmétilo en la posición 4 del radical anilino.

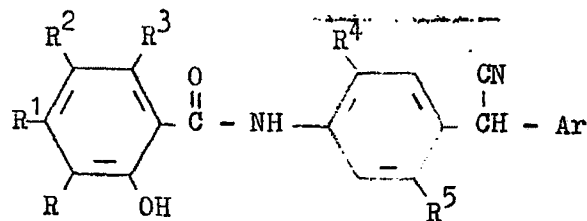
La técnica anterior puede ser representada por las siguientes referencias:

Patente británica nº 1.183.641 y

Patente belga nº 796.406.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los nuevos derivados de salicilanilida de esta invención pueden ser representados estructuralmente por la fórmula:



(I)

donde

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y nitro;

R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

1

R^2 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y nitro;

5

R^3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y alquilo inferior, con la condición de que, cuando R^3 es hidroxilo o alquilo inferior, entonces R^1 es hidrógeno;

10

R^4 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo inferior;

R^5 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano y trifluorometilo y

15

Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo sustituido, tienilo, halotienilo y naftalenilo, donde dicho "fenilo sustituido" representa fenilo con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior oxigenado y trifluorometilo.

20

En el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior" puede ser de cadena lineal o ramificada y contiene de 1 a unos 5 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo y similares y el término "halógeno" es genérico de bromo, fluor, cloro y yodo.

25

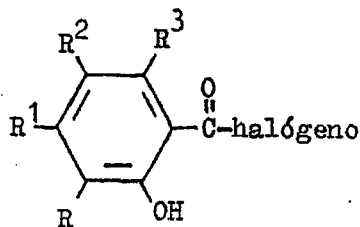
Entre los fenilos sustituidos preferidos representados por el símbolo "Ar" se encuentran halofenilo, dihalofenilo, trihalofenilo, alquil(inferior)fenilo, alquil(inferior)oxifenilo, trifluorometilfenilo y halotrifluorometilfenilo. El grupo "tienilo" preferido es el 2-tienilo y el grupo "halotienilo" preferido es el 5-cloro-2-tienilo.

30

1 También se encuentran dentro de esta invención las sa-
les de sustitución o de adición de aminas farmacéuticamente
5 aceptables de los compuestos de fórmula (I). Entre los ejem-
plos de estas sales se encuentran las sales metálicas como,
por ejemplo, las de sodio, potasio, calcio, cobre y hierro
y las sales amínicas, como, por ejemplo, las de piperidina,
piperazina, trietilamina, N-metilglucamina, metilamina,
α-metilbencilamina y etanolamina.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados
convenientemente por aplicación de metodologías conocidas en
la técnica, más especialmente por procedimientos descritos
en la bibliografía para la preparación de salicilanilidas.
Estos procedimientos comprenden en general la reacción de un
15 ácido salicílico apropiadamente sustituido o de un derivado
funcional reactivo del mismo con una anilina apropiadamente
sustituída o un derivado reactivo de la misma, en condicio-
nes de reacción apropiadas, por ejemplo como las descritas
en la patente británica nº 1.183.461.

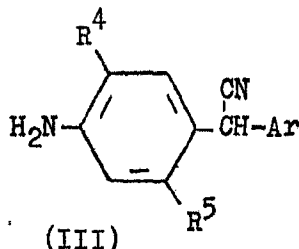
20 Un método conveniente de preparación de los compues-
tos (I) consiste en la condensación de un haluro de ácido
salicílico apropiadamente sustituido de fórmula (II), prefe-
riblemente el cloruro, donde R, R¹, R² y R³ son los definidos
anteriormente



(II)

30 con una amina apropiadamente sustituida de fórmula (III),
donde R⁴, R⁵ y Ar son los indicados anteriormente, encontrán-

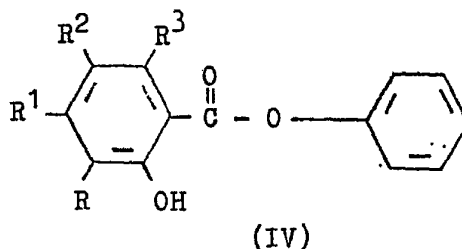
1 dese dicha amina en forma de base o en forma de una sal de
adición de ácido apropiada:



10 Esta reacción de condensación se lleva a cabo en un
disolvente orgánico inerte frente a la reacción, del que se
recuperan los productos deseados de fórmula (I) por procedi-
mientos convencionales, por ejemplo por evaporación del di-
solvente y recristalización del residuo. Pueden emplearse
15 temperaturas elevadas y preferiblemente condiciones de re-
flujo para aumentar la velocidad de la reacción. Con objeto
de combinar el ácido que se libera durante el transcurso de
la reacción, puede agregarse una base apropiada como, por
ejemplo, N,N-dietiletanamina, piridina y similares.

20 En el sentido utilizado aquí, el término "disolvente
orgánico inerte frente a la reacción" incluye cualquier lí-
quido orgánico que no interfiera con la interacción de las
sustancias reaccionantes (II) y (III) como, por ejemplo,
éteres como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y si-
milares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno,
25 xileno y similares e hidrocarburos clorados como cloroformo,
cloruro de metileno y similares.

30 Alternativamente, los compuestos (I) pueden ser prepa-
rados por reacción de (III) con un éster de ácido salicílico
apropiado, preferiblemente un éster fenílico de fórmula (IV)
donde R, R¹, R² y R³ tienen el significado atribuido a ellos
anteriormente.

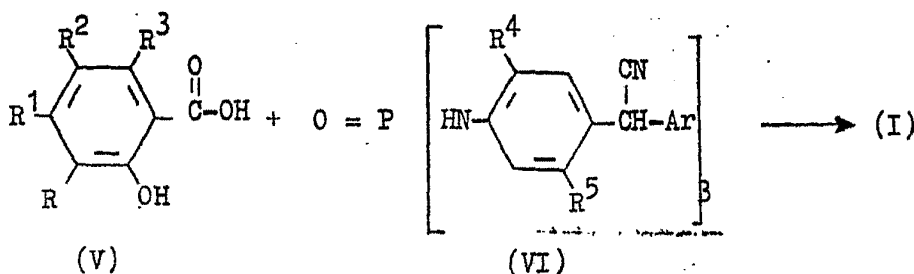


La reacción de (III) con (IV) se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas elevadas, en un disolvente orgánico apropiado inerte frente a la reacción como, por ejemplo, 1,2,4-triclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, nitrobenzeno, éter difenílico, difenilmetano, tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno y similares.

10

Otro método conveniente de preparación de los compuestos (I) es la reacción de un ácido salicílico apropiado (V) donde los sustituyentes tienen el significado antes definido con una fosforamida de fórmula (VI) donde R^4 , R^5 y Ar son los definidos anteriormente.

15



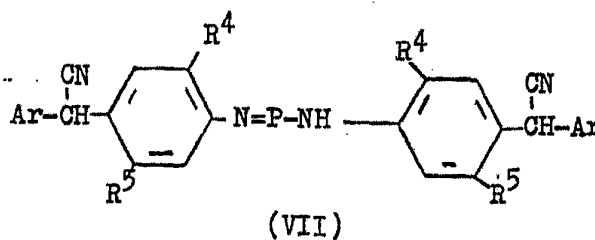
La fosforamida (VI) que puede ser preparada in situ por reacción de (III) con cloruro de fosforilo, $POCl_3$, se hace reaccionar con el ácido salicílico (V) por agitación de las sustancias reaccionantes combinadas, preferiblemente a temperaturas elevadas, en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, v.g. hexano, ciclohexano y similares o una mezcla de estos hidrocarburos, v.g. éter de petróleo; un hidrocarburo aromático, v.g. benceno, tolueno, xileno y similares; un hidrocarburo haloge-

25

30

1 nado, v.g. cloroformo, cloruro de metileno, tetracloroetano
y similares o un hidrocarburo aromático halogenado, v.g. clo-
robenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno y simi-
lares.

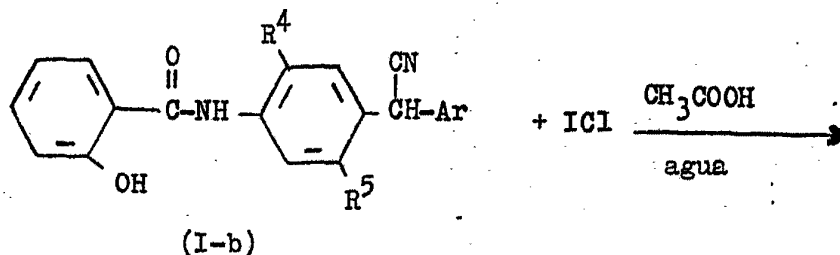
5 Todavía otro método de preparación de los compuestos
(I) es la reacción de (V) con un compuesto de fórmula (VII)

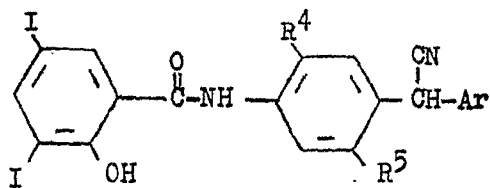


donde R^4 , R^5 y Ar son los definidos anteriormente, de forma
similar a la antes descrita para la reacción de (V) con (VI).

15 Los compuestos de fórmula (VII) pueden ser preparados
convenientemente, de preferencia in situ, por reacción de
(III) con tricloruro de fósforo.

20 Los compuestos de fórmula (I) donde R^1 y R^3 son cada
uno de ellos hidrógeno y R y R^2 son cada uno de ellos yodo,
(I-a), también pueden ser preparados por yodación de un com-
puesto de fórmula (I) donde R, R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno
(I-b). Dicha reacción de yodación se lleva a cabo preferible-
mente con monoclóruo de yodo, previamente preparado por
reacción de yodo con cloro, en un medio ácido como, por ejem-
plo, en una mezcla de ácido acético y agua.





(I-a)

Los ácidos salicílicos de fórmula (V), así como sus haluros (II) y ésteres, incluidos los ésteres fenílicos de fórmula (IV), son generalmente conocidos y se obtienen por procedimientos descritos en la bibliografía.

Las anilinas de fórmula (III), de las cuales algunas también son compuestos conocidos, pueden ser preparadas por diversas vías de síntesis. Por ejemplo, pueden ser preparadas convenientemente por:

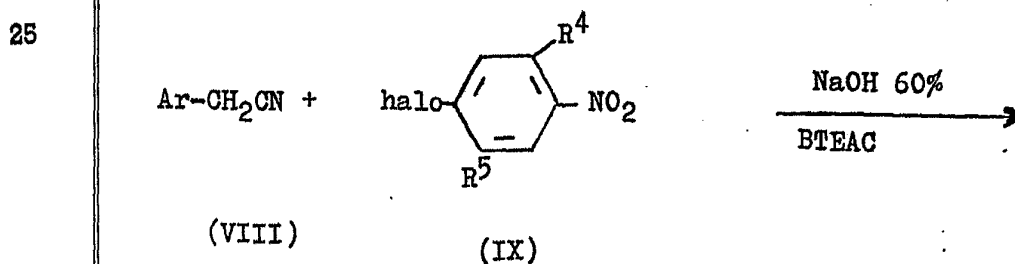
- i) reacción de un arilacetnitrilo apropiado de fórmula (VIII) con un 4-halonitrobenceno apropiadamente sustituido de fórmula (IX), en presencia de una base fuerte apropiada, en un disolvente orgánico adecuado inerte frente a la reacción como se describe más específicamente en lo que sigue y
- ii) reducción posterior de la función nitro del compuesto (X) así obtenido a una función amina, empleando procedimientos comunes de reducción nitro a amina, por ejemplo con cinc metálico en ácido acético, con hierro metálico y cloruro amónico, con ditionito sódico o por hidrogenación catalítica empleando, por ejemplo, un catalizador de paladio en carbón.

Las bases adecuadas para favorecer la reacción de (VIII) con (IX) son, por ejemplo, las amidas e hidruros de metales alcalinos como amida sódica e hidruro sódico, respectivamente y similares; los alcóxidos de metales alcalinos

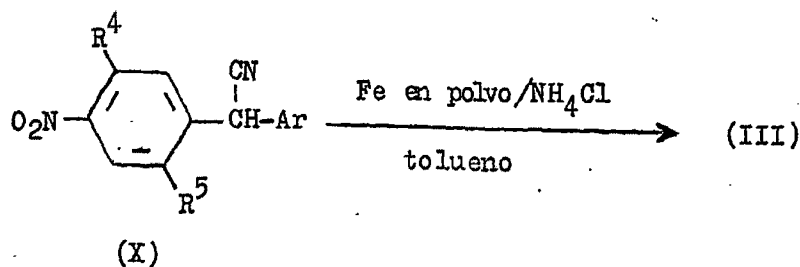
1 como etanolato sódico y similares y los hidróxidos de meta-
les alcalinos como hidróxido sódico, hidróxido potásico y
similares. Los disolventes adecuados para esta reacción son
5 los disolventes orgánicos inertes frente a la reacción como,
por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno,
xileno y similares y éteres como dioxano, tetrahidrofurano,
éter dietílico y similares. Se han obtenido buenos resulta-
dos empleando hidróxido potásico en piridina.

10 Un método conveniente y el más preferido para efec-
tuar la reacción de (VIII) con (IX) es en un sistema bifá-
sico como el descrito, por ejemplo, por Makosza y colabora-
dores en Tetrahedron, 30, 3723-3735 (1974). Típicamente, en
este tipo de reacción se utiliza un álcali acuoso concentra-
do, v.g. hidróxido sódico al 40-60 % y un disolvente orgáni-
co apropiado, inerte frente a la reacción y no miscible con
15 agua, como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, tetrahi-
drofurano, cloruro de metileno y similares, en presencia de
un catalizador de amonio cuaternario apropiado, preferible-
mente cloruro de N,N,N-trietilbencenometanamino (BTEAC).

20 Las reacciones anteriores pueden ser ilustradas por la
siguiente representación esquemática:



30

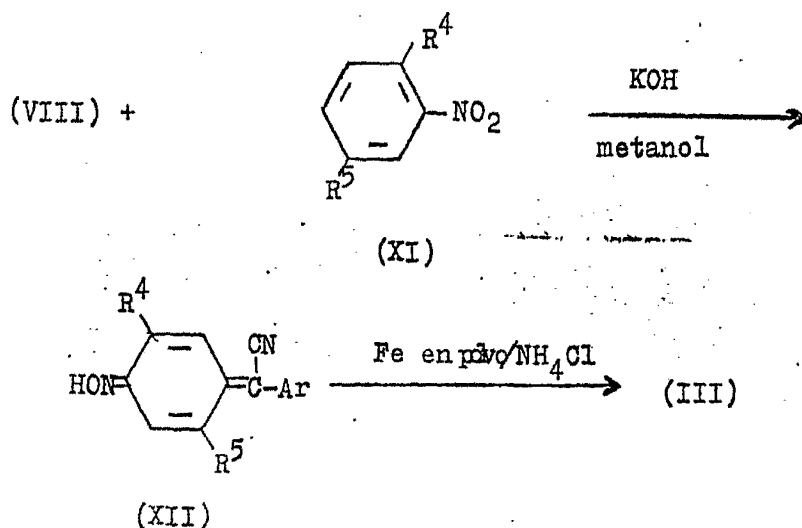


Las aminas de fórmula (III) pueden ser preparadas alternativamente por condensación de un arilacetónitrilo de fórmula (VIII) con un nitrobenzeno de fórmula (XI) para obtener una fenilcianometilenquinon-oxima de fórmula (XII). La reducción de (XII) para obtener (III) puede llevarse a cabo con un agente reductor apropiado como, por ejemplo, cinc en polvo y ácido acético, hierro en polvo y cloruro amónico o por hidrogenación catalítica empleando, por ejemplo, un catalizador de paladio en carbón.

10

Las reacciones anteriores son ilustradas en la siguiente representación esquemática:

15



Los materiales de partida de fórmulas (VIII), (IX) y (XI) son conocidos en general y pueden ser preparados por procedimientos conocidos descritos en la bibliografía.

30

1 Si se desea, los compuestos de fórmula (I) pueden ser
convertidos en una sal farmacéuticamente aceptable por reac-
ción con una base apropiada y a partir de estas sales pueden
5 liberarse a su vez las salicilanilidas libres por tratamien-
to con un ácido.

Los compuestos de fórmula (I) presentan útiles propie-
dades parasiticidas.

10 Son antihelmínticos muy potentes, siendo muy activos,
por ejemplo, contra la lombriz del hígado, v.g. Fasciola
hepática y contra nematodos como, por ejemplo, Haemonchus
contortus en las ovejas y ganado vacuno.

Además, poseen intensa actividad contra varios parási-
tos artrópodos como, por ejemplo, Oestrus ovis, Hypoderma
15 bovis, Dermatobia hominis, Lucillia, etc.

A la vista de su amplio espectro de actividad antipara-
sitaria, los compuestos de esta invención son valiosas herra-
mientas para el tratamiento de los huéspedes de sangre ca-
liente que padecen de estos parásitos.

20 Por consiguiente, esta invención abarca métodos de des-
trucción de los parásitos que consisten en tratar los suje-
tos infectados con una cantidad antiparasitaria efectiva de
los nuevos compuestos aquí descritos. Para este fin, pueden
emplearse ventajosamente alrededor de 1 a 200 mg por kg de
25 peso corporal. También se encuentran dentro de los límites
de esta invención las composiciones antiparasitarias que
comprenden una cantidad antiparasitaria efectiva de los com-
puestos en combinación con vehículos adecuados. Los compues-
tos de esta invención pueden ser utilizados, por ejemplo,
30 en forma de preparados farmacéuticos y veterinarios que con-
tienen una cantidad antiparasitaria de un vehículo farmacéu-

1 tico adecuado, sólido o líquido, orgánico o inorgánico como,
por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato
magnésico, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilengli-
coles, etc.

5 Las composiciones se formulan por métodos convencio-
nales y pueden encontrarse en cualquiera de las formas far-
macéuticas convencionales, por ejemplo para su aplicación sis-
témica por vía oral o parenteral o para su aplicación exter-
na por contacto directo sobre la piel. Las formulaciones típi-
10 cas son soluciones, suspensiones, emulsiones, inyectables,
polvos, barras, gránulos, cápsulas, tabletas, píldoras y si-
milares, incluidas las formas de las mismas en dosis unita-
rias, así como otras formas convenientes que pueden ser ade-
cuadas para uso humano o veterinario. Pueden ser esterili-
15 zadas, por ejemplo, para la administración parenteral y/o
pueden contener coadyuvantes como excipientes, preservativos,
estabilizantes, agentes humectantes, dispersantes, desinte-
grantes, o emulgentes convencionales, cargas, soluciones re-
20 guladoras, bacteriostatos, agentes bactericidas, agentes es-
poricidas, agentes espesantes, preservativos, agentes colo-
rantes, etc.

También pueden contener otras sustancias veterinaria
o terapéuticamente útiles entre las que se encuentran, por
ejemplo, otros antihelmínticos conocidos como tetramisol,
25 levamisol, mebendazol, tiabendazol, pamoato de pirvinio,
citrato de piperazina, 2-β-metoxi-etilpiridina y similares.
Estos compuestos también pueden utilizarse como aditivos y
mezclas previas para piensos animales, aguas de bebida, etc.

30 En estas composiciones y preparados, la concentración
del compuesto activo debe ser como mínimo alrededor de 0,01 %.

1 y preferiblemente como mínimo alrededor de 0,05 % en peso.
La concentración de compuesto puede variar ampliamente por
encima de estas cifras, dependiendo de la forma de composi-
ción tomada y, en realidad, en algunos casos la concentra-
5 ción de compuesto puede llegar a ser de alrededor del 95 %.

Por ejemplo, las composiciones adecuadas para adminis-
tración oral pueden ser composiciones líquidas o sólidas.

Las composiciones líquidas adecuadas son, por ejemplo, solu-
ciones acuosas concentradas de los ingredientes activos que
opcionalmente pueden contener uno o más agentes reguladores
10 del pH y/o agentes estabilizantes, por ejemplo bisulfito só-
dico, hidroxilamina o una sal de adición de ácido de la mis-
ma, por ejemplo el hidrocioruro. Las composiciones líquidas
también pueden ser, por ejemplo, soluciones en un aceite ve-
15 getal, v.g. aceite de aráquida, dimetilacetamida o polialqui-
lenglicoles. Las composiciones sólidas pueden ser tabletas,
barras, píldoras o cápsulas que pueden ser formuladas em-
pleando excipientes convencionales. Alternativamente, las
composiciones sólidas pueden adoptar la forma de composicio-
20 nes dispersables que contienen por lo menos un sólido adsor-
bente, por ejemplo tierra de Fuller o kieselguhr. Las com-
posiciones sólidas pueden adoptar la forma de mezclas pre-
vias adecuadas para su adición a piensos para animales o la
forma de composiciones alimenticias animales medicadas, por
25 ejemplo composiciones que contienen los ingredientes acti-
vos y un pienso para animales. Las composiciones adecuadas
para administración parenteral son, por ejemplo, las solu-
ciones o suspensiones acuosas y no acuosas, inyectables,
estériles.

30 La invención puede ser ilustrada aunque no limitada

1 por los siguientes ejemplos. En el sentido utilizado aquí,
salvo indicación en contrario, todas las partes se dan en
peso.

EJEMPLO 1

5 A una mezcla agitada y enfriada (-5°C) de 325 partes
de ácido nítrico y 975 partes de una solución de ácido sul-
fúrico concentrado se añaden gota a gota 220 partes de 1,2-
dicloro-4-(1,1-dimetiletíl)benzeno. Una vez completada la
10 adición, se continúa agitando durante 30 minutos a 5°C . La
mezcla de reacción se vierte en agua y el producto precipita
en forma de aceite. Se decanta la fase acuosa que sobrenada
y el aceite residual se extrae con triclorometano. El extrac-
to se lava con agua, se seca y se filtra y evapora. El resi-
duo se cristaliza en 2-propanol. Se filtra el producto y se
15 recristaliza en 2-propanol, dando 34,5 partes de 1,2-dicloro-
4-(1,1-dimetiletíl)-5-nitrobenzeno, p.f. 80°C .

EJEMPLO 2

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y empleando
una cantidad equivalente de 1,2-dicloro-4-(1-metiletíl)ben-
zeno en lugar del 1,2-dicloro-4-(1,1-dimetiletíl)benzeno
allí utilizado, se prepara 1,2-dicloro-4-(1-metiletíl)-5-ni-
trobenzeno, p.f. $<50^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 3

25 A una solución de 39 partes de hidróxido potásico en
39 partes de piridina se añade una solución de 17 partes de
1-cloro-4-nitrobenzeno en 46 partes de piridina. La mezcla
se enfría a -5°C y a la misma se añade gota a gota una solu-
ción de 22 partes de 2,4-diclorobencenoacetonitrilo en pi-
ridina mientras se continúa enfriando a -5°C . Una vez comple-
30 tada la adición, se continúa agitando durante 10 horas a

1 0°C. Después de la adición de 90 partes de benceno, precipi-
ta el producto. Se separa por filtración, se lava sobre el
filtro con benceno y se recoge en agua. La mezcla acuosa se
5 trata con ácido acético con lo que se separa el producto
en forma de aceite. Este último se extrae con metilbenceno.
El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se cris-
taliza en una mezcla de metanol, 2,2'-oxi-bis-propano, éter
de petróleo y triclorometano, dando 2,4-dicloro- α -(4-nitro-
fenil)bencenoacetonitrilo, p.f. 81-82,5°C.

10

EJEMPLO 4

15

A una mezcla agitada y caliente (30°C) de 105 partes
de 1-cloro-4-nitro-2-(trifluormetil)benceno, 10 partes de
cloruro de N,N,N-trietilbencenometanaminio, 900 partes de
solución de hidróxido sódico al 50 % y 135 partes de tetra-
hidrofurano se añade gota a gota una mezcla de 67,5 partes
de 4-fluorbencenoacetonitrilo y 450 partes de tetrahydrofu-
rano (reacción exotérmica: la temperatura asciende a 50°C).
Una vez completada la adición, se continúa agitando durante
5 horas a 60°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción
20 se vierte sobre hielo machacado y la mezcla total se acidu-
la con una solución concentrada de ácido clorhídrico mien-
tras se enfría. El producto se extrae con metilbenceno. El
extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El
residuo se suspende en una mezcla de 2,2'-oxi-bispropano y
25 éter de petróleo. Se filtra el producto dando α -(4-fluorfe-
nil)-4-nitro-2-(trifluormetil)-bencenoacetonitrilo, p.f.
68°C.

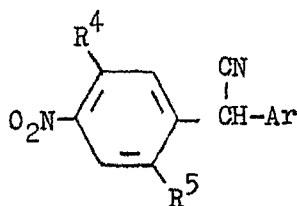
25

EJEMPLO 5

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-

1 piados, se preparan los siguientes compuestos nítrílicos:



5

10

15

20

25

30

R ⁴	R ⁵	Ar	p.f.
H	Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	105,8°C
H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	63,9°C
H	CN	4-Cl-C ₆ H ₄	-
H	CF ₃	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	126,2°C
H	CF ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	88,4°C
H	Cl	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	110,2°C
H	CF ₃	C ₆ H ₅	70,4°C
H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	60,2°C
H	CF ₃	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	122,1°C
H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	107°C
H	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-
H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	87,4°C
H	CF ₃	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	124°C
H	Cl	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	139,6°C
H	Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	70°C
H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	123°C
H	CF ₃	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	96-103°C
H	Cl	2-naftalenilo	171,7°C
H	CF ₃	2-naftalenilo	120°C
H	Cl	2-tienilo	-
CH ₃	Cl	5-Cl-2-tienilo	-
H	Cl	5-Cl-2-tienilo	-
t-C ₄ H ₉	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	-
iC ₃ H ₇	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	111°C

EJEMPLO 6

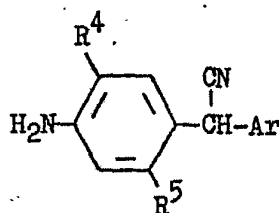
1
5
10
15
20
25
30

Se añaden 20 partes de hierro en polvo a 190 partes de solución 0,78 N de cloruro amónico a la temperatura de reflujo. Después se añade gota a gota una solución de 20 partes de 2,4-dicloro- α -(4-nitrofenil)bencenoacetonitrilo en 180 partes de metilbenceno. Una vez completada la adición, se continúa agitando a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a 60°C y se filtra sobre hyflo. La torta del filtro se lava con tetrahidrofurano. El filtrado se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidrocloruro en 2,2'-oxi-bis-propano, metanol y 2-propanol. La sal se separa por filtración y se seca dando hidrocloruro de α -(4-aminofenil)-2,4-diclorobencenoacetonitrilo, p.f. 207,2°C.

EJEMPLO 7

15
20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes 4-amino- α -arilbencenoacetonitrilos o sus hidrocloruros:



R ⁴	R ⁵	Ar	Sal	p.f. °C
H	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	HCl	220-227
H	Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	-	103,5
H	Cl	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	-	68,1
H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	-	87,5
H	CF ₃	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	-	114

	R ⁴	R ⁵	Ar	Sal	p.f.°C
1	H	CF ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	HCl	78,3
	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	-	101,9
	H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	-	93,5
5	H	Cl	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	123,7
	H	Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	125,2
	H	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄	-	
	H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	-	78
	H	CF ₃	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	162
10	H	CF ₃	C ₆ H ₅	-	124
	H	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	
	H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	
	H	CF ₃	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	114,3
	H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₃	-	100,4
15	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	-	130,4
	Cl	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	150,3
	H	CF ₃	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	168
	H	CF ₃	2-naftalenilo	HCl	-
	H	Cl	2-naftalenilo	-	-
20	H	Cl	2-tienilo	-	87
	CH ₃	Cl	5-Cl-2-tienilo	-	147
	H	Cl	5-Cl-2-tienilo	HCl	130
	tC ₄ H ₉	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-
25	iC ₃ H ₇	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	HCl	-

EJEMPLO 8

A una solución agitada de 75 partes de hidróxido potásico en 240 partes de metanol se añaden 27 partes de 2,4-diclorobencenoacetonitrilo. Después se añade una solución de 25,5 partes de 1-cloro-4-metil-3-nitrobenceno en 40 par-

30

1 tes de metanol (reacción exotérmica: la temperatura ascien-
de a 40°C). Se continúa agitando durante 2 horas mientras se
5 deja enfriar la mezcla a 20-25°C. Se añaden 1000 partes de
agua. Por adición de una mezcla de ácido acético y agua
(1:1 en volumen) precipita un aceite. Se decanta la fase acuosa
que sobrenada y el aceite se recoge en metilbenceno. Se
evapora la solución. El residuo oleoso se tritura en una mez-
10 cla de 2,2'-oxi-bis-propano y éter de petróleo, dando 2,4-
dicloro- α -[2-cloro-4-(hidroxi-imino)-5-metil-2,5-ciclohexa-
dien-1-iliden]bencenoacetnitrilo.

Se agitan y calientan a reflujo 370 partes de una so-
lución 0,78 N de cloruro amónico. Después se añaden 37 par-
tes de hierro en polvo, seguido de la adición gota a gota de
una solución de 37 partes de 2,4-dicloro- α -[2-cloro-4-(hidro-
15 xi-imino)-5-metil-2,5-ciclohexadien-1-iliden]bencenoacetonitrilo
en 333 partes de metilbenceno. Una vez completada la
adición, se continúa agitando a reflujo durante la noche. La
mezcla de reacción se enfría a 60°C, se filtra y la torta del
20 filtro se lava con tetrahidrofurano. El filtrado se seca, se
filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidrocioruro
en 2,2'-oxi-bis-propano y 2-propanol, dando hidrocioruro de
4-amino-2-cloro- α -(2,4-diclorofenil)-5-metilbencenoacetonitrilo.

EJEMPLO 9

25 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 40 partes de 4-cloro- α -[2-cloro-4-(hidroxi-imino)-
5-metil-2,5-ciclohexadien-1-iliden]bencenoacetnitrilo, 50
partes de hierro en polvo, 1500 partes de solución 0,78 N
de cloruro amónico y 270 partes de metilbenceno. La mezcla
30

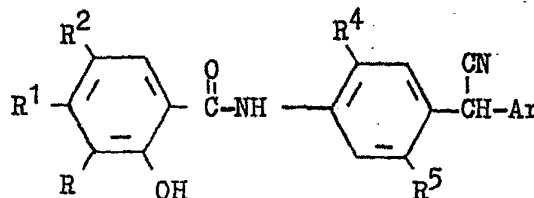
1 de reacción se filtra sobre Hyflo y la torta del filtro se
lava con 4-metil-2-pentanona. El filtrado se seca, se fil-
tra y evapora. El residuo sólido se cristaliza en metilben-
ceno. El producto se separa por filtración y se recristaliza
5 en metilbenceno, dando 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-
metilbencenoacetonitrilo, p.f. 152,6°C.

EJEMPLO 10

Se agita y se calienta a reflujo durante 10 minutos
una mezcla de 4 partes de cloruro de 2-hidroxi-3,5-diyodo-
10 benzoilo, 2,9 partes de 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-
metilbencenoacetonitrilo y 75 partes de 1,4-dioxano. Se eva-
pora la mezcla de reacción y el residuo oleoso se cristaliza
en metanol. El producto se separa por filtración y se seca,
dando 5,3 partes de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -ciano-
15 metil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida, p.f.
217,8°C.

EJEMPLO 11

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 y empleando
cantidades equivalentes de un cloruro de saliciloilo apro-
piadamente sustituido y de un 4-amino- α -arilbencenoacetonitrilo
apropiadamente sustituido o un hidrocloruro del mismo,
respectivamente, se preparan los siguientes compuestos de
fórmula (I):



	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Ar</u>	<u>p.f. °C</u>
1	H	I	I	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	223-225
	H	I	I	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	238,2
	H	I	I	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	244,9
5	H	I	I	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	205,4
	H	I	I	H	Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	240,6
	H	I	I	H	Cl	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	245,3
	H	I	I	H	Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	205-206
	H	I	I	H	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	238,7
10	H	I	I	H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	238
	H	I	I	H	Cl	C ₆ H ₅	199,1
	H	I	I	CH ₃	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	249
	Cl	Cl	Cl	H	H	4-F-C ₆ H ₄	247,8
	Cl	Cl	Cl	H	H	C ₆ H ₅	259,1
15	Cl	Cl	Cl	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	231,6
	Cl	Cl	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	244-245
	Cl	Cl	Cl	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	249-250
	Cl	Cl	Cl	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	254,2
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	227,6
20	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	216
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	297
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	248,2
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	C ₆ H ₅	244
	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	207,2
25	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	244,1
	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	232
	H	I	I	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	242-247
	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	244,1
30	H	I	I	Cl	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	219,6- 221,2

	R ¹	R ²	R	R ⁴	R ⁵	Ar	p.f. °C
1	H	I	I	H	H	4-F-C ₆ H ₄	232 (desc.)
	H	I	I	H	CF ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	206,3
	H	I	I	H	CF ₃	C ₆ H ₅	194,8
5	H	I	I	H	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄	207,1
	H	I	I	H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	213,3
	H	I	I	H	Cl	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	210
	H	I	I	H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	184,4
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	219-221
10	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	208,2
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	199,5
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄	226-228
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	C ₆ H ₅	232,3
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	229
15	H	I	I	H	CF ₃	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	203,3
	H	Br	Br	H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	241,2
	H	I	I	H	CF ₃	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	252,1
	H	I	I	H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	208,5
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	109,9
20	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	219,220
	H	I	I	H	CF ₃	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	247,8
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	146,5
	Cl	Cl	Cl	H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	142,8
	H	I	I	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	250-252
25	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	233,1
	Cl	Cl	Cl	H	CN	4-Cl-C ₆ H ₄	247
	H	I	I	H	H	C ₆ H ₅	243,3
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	240-242
30	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	195-197

	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Ar</u>	<u>p.f. °C</u>
1	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	202-203
	H	I	I	H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	220-222
	H	I	I	H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	202,5- 203,5
5	H	I	I	H	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	198-200
	H	I	I	H	Cl	2-tienilo	233,6
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	2-tienilo	229,9
	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	5-Cl-2-tienilo	209-211
10	H	I	I	CH ₃	Cl	5-Cl-2-tienilo	180,3
	H	H	H	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	173,5
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	2-naftalenilo	221,7 ($\frac{1}{2}$ H ₂ O)
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	5-Cl-2-tienilo	205,4
	H	I	I	H	Cl	5-Cl-2-tienilo	180-183
15	H	I	I	H	Cl	2-naftalenilo	263,8
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	2-naftalenilo	249,2
	H	I	I	H	CF ₃	2-naftalenilo	249,3
	H	H	H	H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	165,5
	H	H	H	H	CF ₃	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	194,6
20	Cl	Cl	Cl	iC ₃ H ₇	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	207,1

EJEMPLO 12

Se agita y se calienta a reflujo durante 15 minutos una mezcla de 12 partes de cloruro de 3,5-diyodosaliciloilo, 8,3 partes de 2-(4-amino-2-cloro)-2-(p-clorofenil)acetoni-trilo y 150 partes de dioxano. El disolvente se concentra hasta unas 50 partes de su volumen. Se añaden 160 partes de metanol y 5 partes de agua y, una vez completada la cristalización, se filtra el producto sólido. Se lava con metanol y se seca a vacío a 100°C, dando 3'-cloro- α -(p-clorofenil)- α -ciano-3,5-diyodo-p-salicilotoluidida, p.f. 229°C.

1

EJEMPLO 13

5

Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 3,1 partes de cloruro de 2-hidroxibenzoilo, 4,2 partes de 4-amino- α -fenilbencenoacetonitrilo y 100 partes de 1,4-dioxano. Después se añaden 0,7 partes de N,N-dietiletanamina y se evapora la mezcla. El residuo oleoso se tritura en metilbenceno. Se filtra el producto y se cristaliza en metilbenceno, dando 2,3 partes de N-[4-(α -ciano- α -fenilmetil)-fenil]-2-hidroxibenzamida, p.f. 176,8°C.

10

EJEMPLO 14

15

Se agita y se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 3,1 partes de cloruro de 2-hidroxibenzoilo, 4,4 partes de 4-amino- α -(4-metilfenil)bencenoacetonitrilo y 100 partes de 1,4-dioxano: durante este tiempo de reflujo, se añaden 0,7 partes de N,N-dietiletanamina. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se agita en etanol. El producto se separa por filtración y se cristaliza en acetato de etilo. Se filtra de nuevo y se disuelve en 2-propanona. Se filtra la solución y el filtrado se evapora dando 0,9 partes de N-[4-[α -ciano- α -(4-metilfenil)metil]fenil]-2-hidroxibenzamida, p.f. 157,4°C.

20

EJEMPLO 15

25

Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 6,5 partes de cloruro de 3,5-diiodo-2-hidroxibenzoilo, 5,3 partes de 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-(1,1-dimetiletal) bencenoacetonitrilo y 60 partes de 1,4-dioxano. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando triclorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en metilbenceno.

30

1 Se filtra el producto y se seca, dando 2,2 partes de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-(1,1-dimetiletil)-fenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida, p.f. 149,1°C.

EJEMPLO 16

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 20 minutos una mezcla de 2,9 partes de cloruro de 3,4,5-tricloro-2-hidroxibenzoilo, 3,3 partes de 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-(1,1-dimetiletil)bencenoacetonitrilo y 60 partes de 1,4-dioxano. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando triclorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el producto y se seca a vacío a 100°C/10⁻³ mm, dando 3,5 partes de 3,4,5-tricloro-N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-hidroxibenzamida, p.f. 231,9°C.

EJEMPLO 17

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 4,8 partes de cloruro de 2-hidroxi-3,5-diyodobenzoilo, 6,5 partes de hidrocioruro de 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-(1-metiletil)bencenoacetonitrilo y 60 partes de 1,4-dioxano. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano, hexano y metanol (50:50:5) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en acetonitrilo, dando 4,2 partes de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-(1-metiletil)fenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida, p.f. 200,6°C.

30

1

EJEMPLO 18

5

Se deja cristalizar una solución caliente de una parte de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida, 0,3 partes de una solución 10 N de hidróxido sódico, 8 partes de metanol y 10 partes de agua. Se filtra el producto, se lava con agua y se seca, dando 0,7 partes (67,5 %) de hidrato de la sal sódica de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida, p.f. 270-300°C.

10

EJEMPLO 19

15

Se disuelven 0,65 partes de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida y 0,1 partes de piperidina en 4 partes de metanol y 5 partes de 1,4-dioxano. El disolvente se separa por evaporación a vacío. El residuo solidifica al triturar en 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el producto y se lava con 2,2'-oxi-bis-propano dando, después de seco, el compuesto de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida con piperidina, p.f. 140,3°C (desc.).

20

EJEMPLO 20

25

Se disuelven 0,494 partes de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida y 0,1 partes de α -metilbencenometanamina en 4 partes de metanol y 5 partes de 1,4-dioxano. El disolvente se separa por evaporación a vacío. El residuo solidifica por trituración en 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el producto, se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando el compuesto N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida con α -metilbencenometana-

30

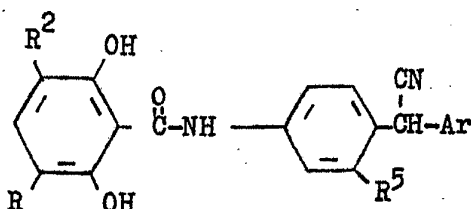
1 mina, p.f. 116,7°C (desc.).

EJEMPLO 21

5 Se agita durante 10 minutos a 200°C una mezcla de 9,2 partes de 2,6-dihidroxibenzoato de fenilo, 9 partes de 4-amino- α -(4-fluorfenil)bencenoacetonitrilo y 30 partes de 1,2,4-triclorobenceno. Se enfría la mezcla de reacción y por adición de 150 partes de triclorometano cristaliza el producto. Se filtra, se lava con triclorometano y se seca, dando 11,4 partes de N-[4-[α -ciano- α -(4-fluorfenil)metil]-fenil]-2,6-dihidroxibenzamida, p.f. 239°C.

EJEMPLO 22

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:



20	R	R ²	R ⁵	Ar	p.f. °C
	H	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	211,4
	H	H	Cl	C ₆ H ₅	229,5
	H	H	H	C ₆ H ₅	229,3
	H	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	199,6
25	H	NO ₂	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	220,9
	H	NO ₂	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	200
	H	H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	240,5
	Br	NO ₂	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	246,6
30	Br	NO ₂	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	197

	R	R ²	R ⁵	Ar	P.f. °C
1	H	H	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	181,5
	H	H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	199,5
	Cl	NO ₂	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	186,1
5	H	H	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄	206,4
	Cl	NO ₂	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	224,7
	H	H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	187,7
	H	H	CF ₃	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	189,7
	H	H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	212,5
10	H	H	CF ₃	C ₆ H ₅	201
	Br	NO ₂	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	200,7
	Cl	NO ₂	CH ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	206,4
	H	H	CN	4-Cl-C ₆ H ₄	>300 (desc.)
	H	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	162,8
15	H	H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	190,6

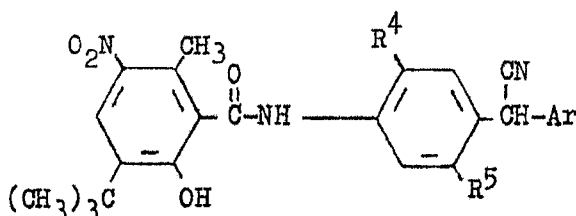
EJEMPLO 23

A una mezcla agitada de 4 partes de ácido 3-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-6-metil-5-nitrobenzoico, 6,9 partes de 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-metilbencenoacetnitrilo y 55 partes de clorobenceno se añade gota a gota una solución de 1,5 partes de cloruro de fosforilo en 11 partes de clorobenceno a 60°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en 450 partes de éter de petróleo. Se decanta este último y el precipitado residual se hierve con 350 partes de 1,1'-oxi-bis-etano. La solución se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso y se filtra sobre Hyflo. El filtrado se lava dos veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en metilbenceno, dando 4 par-

tes (47 %) de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-3-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxi-6-metil-5-nitrobenzamida, p.f. 133,4°C.

EJEMPLO 24

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:



R ⁴	R ⁵	Ar	p.f. °C
H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	118,6
H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	175,9
H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	185,4
Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	161,2
H	CF ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	146,7
H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	211,8
H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	211,5
CH ₃	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	141,9
H	CF ₃	C ₆ H ₅	188,8
H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	233,5
H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	213,4
tC ₄ H ₉	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	206,2
iC ₃ H ₇	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	205,3

EJEMPLO 25

30 A una solución agitada de 5 partes de ácido 3-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxi-5-yodo-6-metilbenzoico y 5 partes de

1 4-amino- α -(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)bencenoacetonitrilo
en 55 partes de clorobenceno se añade gota a gota una solu-
ción de 1,25 partes de cloruro de fosforilo en 11 partes de
5 clorobenceno mientras se calienta a 60°C. Una vez completada
la adición, se continúa agitando durante 2 horas a 120°C. Des-
pués de enfriar a 60°C, se añaden otras 2,5 partes de 4-amino-
no- α -(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)bencenoacetonitrilo y
la mezcla se agita durante 2 horas a 120°C. Se enfría la mez-
cla de reacción y se añaden 300 partes de tricolorometano. Se
10 filtra la solución sobre Hyflo y el filtrado se lava con una
solución de carbonato sódico al 5 %, se seca, se filtra y
evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna
sobre gel de sílice, empleando una mezcla de tricolorometano,
50 % de hexano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen
15 las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
cristaliza en ciclohexano, dando 2,5 partes de N-[4-[α -(4-
clorofenil)- α -cianometil]-3-(trifluormetil)-fenil]-3-(1,1-
dimetiletil)-2-hidroxi-5-yodo-6-metilbenzamida, p.f. 154,3°C.

EJEMPLO 26

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, también pueden prepararse los siguientes compuestos de
fórmula (I):

25 3,5-dibromo-N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-
metilfenil]-2-hidroxibenzamida,

3,5-dibromo-N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-
fenil]-2-hidroxibenzamida,

30 N-[2-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-fenil]-2-hidro-
xi-3,5-diiodobenzamida,

1 3,4,5-tricloro-N-[2-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-
fenil]-2-hidroxi-benzamida,
4-cloro-N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-me-
5 tilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida,
4-cloro-N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-fenil]-
2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida,
3-bromo-4,5-dicloro-N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -ciano-
metil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-benzamida, y
10 3-bromo-4,5-dicloro-N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -ciano-
metil]-fenil]-2-hidroxi-benzamida.

EJEMPLO 27

15 Este ejemplo ilustra la actividad fasciolicida de los
compuestos de fórmula (I). Los compuestos descritos a conti-
nuación son muy potentes contra Fasciola hepática en ovejas,
como se deduce de los resultados obtenidos en el siguiente
procedimiento de ensayo.

20 Unas ovejas blancas con un peso corporal entre 21 y
51 kg se infectan con 300 metacercarias y 13 semanas des-
pués los mismos animales se tratan con una sola dosis oral
de 5 mg/kg del compuesto en investigación. Ocho días después
del tratamiento se sacrifican los animales, se extirpan el
hígado y la vesícula biliar y se cuenta el número de lombrices
adultas presentes en ambos órganos. En una serie de 22
25 animales de control, que recibieron solamente el disolvente,
el número medio de lombrices adultas encontrado en el hígado
y en la vesícula biliar fue de 116.

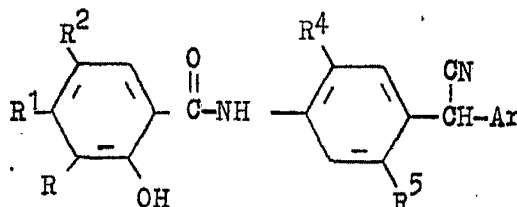
30 La siguiente Tabla da las estructuras de varios de los
compuestos reivindicados y su eficacia a una sola dosis oral
de 5 mg/kg. La eficacia se expresa como porcentaje de reduc-
ción de las lombrices encontradas en comparación con los

1 controles (n = 22, número de lombrices = 116).

Todos los compuestos se disolvieron en polietilenglicol 200 y, por lo tanto, los animales de control recibieron solamente el polietilenglicol.

5 Los compuestos indicados en la siguiente tabla no se dan con fines limitativos de la invención a los mismos sino solamente para ilustrar las propiedades fasciolicidas útiles de todos los compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I).

10



15

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Ar</u>	<u>% de eficacia</u>
H	I	I	H	H	C ₆ H ₅	100
H	I	I	H	H	4-F-C ₆ H ₄	100
H	I	I	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	98
H	I	I	H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	70
20	H	I	I	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	89
H	I	I	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	85
H	I	I	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	44
H	I	I	H	Cl	C ₆ H ₅	70
25	H	I	I	H	3-Cl-C ₆ H ₄	100
H	I	I	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	98
H	I	I	H	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	95
H	I	I	H	Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	99
H	I	I	H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	96
30	H	I	I	H	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	100

	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Ar</u>	<u>% de efi- cacia</u>
1	H	I	I	H	CF ₃	C ₆ H ₅	90
	H	I	I	H	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄	100
	H	I	I	H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	100
5	H	I	I	H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	100
	H	I	I	H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	94
	H	I	I	H	CF ₃	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	86
	H	I	I	H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	70
	H	I	I	H	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	75
10	H	I	I	H	CF ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	100
	H	I	I	H	CF ₃	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	100
	H	I	I	CH ₃	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
	Cl	Cl	Cl	H	H	C ₆ H ₅	89
	Cl	Cl	Cl	H	H	4-F-C ₆ H ₄	81
15	Cl	Cl	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	47
	Cl	Cl	Cl	H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	100
	Cl	Cl	Cl	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	81
	Cl	Cl	Cl	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	84
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	C ₆ H ₅	70
20	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	100
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	94
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	93
	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	100
25	Cl	Cl	Cl	H	Cl	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	100
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	C ₆ H ₅	88
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄	93
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	98
30	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	100

	R ¹	R ²	R	R ⁴	R ⁵	Ar	% de eficacia
1	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	86
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	95
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	94
5	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	98
	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	89
	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	93
	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	86

EJEMPLO 28

10

Este ejemplo trata de poner de manifiesto la útil actividad de los compuestos de fórmula (I) contra *Oestrus ovis* y *Haemonchus contortus* en el ganado ovino. El procedimiento experimental fue el siguiente:

15

Se seleccionaron 24 ovejas que presentaban síntomas clínicos de infestación por *Oestrus ovis*. Antes de iniciar la prueba, se trataron por vía oral 15 ovejas de este grupo con mebendazol a una dosis de 15 mg/kg, en preparación para las infestaciones artificiales con *Haemonchus contortus*. Nueve de las ovejas no fueron tratadas en la forma descrita. Después el grupo de 15 ovejas fue infestado artificialmente con una dosis diaria de unas 300 larvas L₄ *Haemonchus contortus* durante 9 días consecutivos (día - 11 a día - 3). El día 0 se pesaron las 24 ovejas y se distribuyeron al azar en tres grupos. El Grupo I se dejó sin tratar como control.

20

25

Los Grupos II y III se trataron respectivamente con:
 Compuesto A: N-[5-cloro-4-[α-(4-clorofenil)-α-cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida y
 Compuesto B: 3'-cloro-α-(p-clorofenil)-α-ciano-3,5-diyodo-p-salicilotoluidida.

30

1 Los compuestos ensayados se administraron por inyección intramuscular de una solución inyectable al 5 %, a una dosis de 2,5 mg/kg de masa viva. La solución inyectable utilizada en el ensayo tenía la siguiente composición:

5	Ingrediente activo	5	g
	N-metilglucamina	5	g
	Polietilenglicol 400	15	ml
	Sal disódica de etilendiamino-tetraacetato	0,1	g
10	Agua adicional	100,0	ml

Los ocho animales de control se sacrificaron el día +10 y los 16 animales tratados el día +11.

El día del sacrificio, se recuperaron los gusanos de *Haemonchus contortus* del abomaso y del intestino delgado.

15 Las cabezas de todas las ovejas se partieron longitudinalmente y se inspeccionaron todos los senos y turbinados macroscópicamente para detectar todas las fases de *Oestrus ovis*. El número de lombrices de *Haemonchus contortus* y de larvas de *Oestrus ovis* encontrado en cada oveja está tabulado en la siguiente tabla:

Tratamiento	Número de ovejas	Recuperación de lombrices y larvas			H. contortus L4 recuperados
		Larvas recuperadas de <i>O. ovis</i> (instars)			
		Primero	Segundo+tercero	Total	
	447	0	3	3	-
25	448	0	7	7	-
	449	0	19	19	-
Controles	733	0	3	3	290
	428	0	0	0	400
	432	1	1	2	197
	429	7	4	11	410
	427	0	0	0	230

1	Tratamiento	Número de ovejas	Larvas recuperadas de <i>O. ovis</i> (instars)			H. contortus L4 recupera- dos
			Primero	Segundo+ tercero	Total	
		445	0	0	0	-
5		444	0	0	0	-
		442	0	0	0	-
	Compuesto A 2,5 mpk i.m.	405	0	0	0	0
		435	0	0	0	2
		430	0	0	0	4
10		436	0	0	0	0
		437	0	0	0	7
		446	0	0	0	-
		443	0	0	0	-
15		450	0	0	0	-
	Compuesto B 2,5 mpk i.m.	412	0	0	0	3
		718	0	0	0	3
		410	0	0	0	3
		420	0	0	0	2
20		431	0	0	0	2

EJEMPLO 29

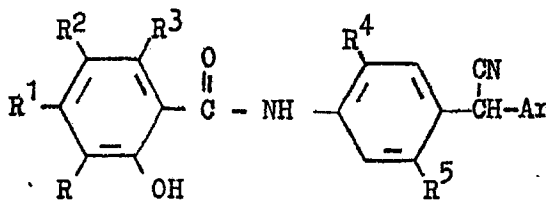
25 Se investigó la actividad fasciolicida de varios compuestos de fórmula (I) en ovejas siguiendo el mismo procedimiento de ensayo descrito en el Ejemplo XXVII a excepción de que las drogas fueron inyectadas intramuscularmente a una dosis de 2,5 mg/kg de masa viva. Las soluciones inyectables de los compuestos ensayados tenían la composición descrita en el Ejemplo 28.

30 La siguiente tabla contiene las estructuras de varios

1 de los compuestos reivindicados y su eficacia a una sola dosis intramuscular de 2,5 mg/kg de masa viva. La eficacia se expresa en porcentaje de reducción de las lombrices encontradas en comparación con los controles.

5 Se sobreentiende que los compuestos citados en la siguiente tabla no se dan para limitar la invención a los mismos sino para ilustrar las propiedades lombricidas de todos los compuestos comprendidos dentro de la fórmula I.

10



15

	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ar	Eficacia, %
	Cl	-	NO ₂	OH	-	CF ₃	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	42
	-	-	-	OH	-	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	72
	-	-	-	OH	-	CF ₃	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	71
	-	-	-	OH	-	CF ₃	4-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	83
	-	-	-	OH	-	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄	75
20	-	-	-	OH	-	CF ₃	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	71
	-	-	NO ₂	OH	-	CF ₃	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	45
	-	-	-	OH	-	CN	4-Cl-C ₆ H ₄	79
	-	-	-	OH	-	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	57
	-	-	-	OH	-	-	4-F-C ₆ H ₄	96
25	-	-	-	OH	-	-	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	85
	-	-	-	-	-	-	C ₆ H ₅	60
	-	-	-	OH	-	Cl	C ₆ H ₅	75
	-	-	-	OH	-	-	C ₆ H ₅	73
	-	-	-	OH	-	-	4-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	71

30

	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ar	Eficia- cia, %
1	-	-	-	OH	-	Cl	3-(CF ₃)-C ₆ H ₄	100
	-	-	-	-	-	-	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	69
	I	-	I	-	-	Cl	2-naftalenilo	99
5	Cl	Cl	Cl	-	-	Cl	2-naftalenilo	99
	Cl	Cl	Cl	-	-	CF ₃	2-naftalenilo	84
	Cl	Cl	Cl	-	CH ₃	Cl	5-Cl-2-tienilo	61
	I	-	I	-	CH ₃	Cl	5-Cl-2-tienilo	92
	Cl	Cl	Cl	-	-	Cl	5-Cl-2-tienilo	62
10	I	-	I	-	-	Cl	5-Cl-2-tienilo	87
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	-	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	91
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	CH ₃	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	-	CF ₃	3-(CF ₃)-C ₆ H ₄	98
15	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	-	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	85
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	-	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄	92
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	CH ₃	Cl	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	68
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	-	CF ₃	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	67
	I	-	I	-	tC ₄ H ₉	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
20	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	-	Cl	3-(CF ₃)-C ₆ H ₄	70
	Cl	Cl	Cl	-	tC ₄ H ₉	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	tC ₄ H ₉	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	-	-	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	61
	Cl	Cl	Cl	-	iC ₃ H ₇	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	63
25	I	-	I	-	iC ₃ H ₇	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	100
	tC ₄ H ₉	-	NO ₂	CH ₃	iC ₃ H ₇	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	51

EJEMPLO 30

Este ejemplo ilustra la eficacia de los compuestos de esta invención contra *Hypoderma bovis* en el ganado vacuno.

1 El ensayo se realiza con un ganado infectado natu-
ralmente que presenta cresas visibles causadas por Hypoderma
bovis. Se afeita el lomo de los animales para que las cresas
5 resulten claramente visibles y puedan contarse. El tratamien-
to se administra por inyección intramuscular de una solución
inyectable al 5 % de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -ciano-
metil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida, con la
composición descrita en el Ejemplo 28.

10 Diez días después del tratamiento, se aprietan las
cresas para que salgan las larvas y se examina si están vi-
vas o muertas. Este examen se realiza por observación direc-
ta de la evolución posterior de las larvas, en un ambiente
artificial, hasta la fase de pupa y finalmente de imago.

15 Los resultados obtenidos en este experimento se en-
cuentran en la siguiente tabla.

Actividad de la N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-
2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida por inyección in-
tramuscular sobre la Hypoderma bovis del ganado

vacuno

Animal Nº	Peso en kg	Dosis, mpk	Control de actividad 10 días después del tratamiento, Larvas muertas/larvas extraídas
1	285	2,5	12/15
2	191	2,5	5/6
25 3	220	2,5	1/3
4	291	2,5	4/7
5	244	5	5/5
6	190	5	5/5
7	456	5	5/5
30 8	364	5	3/3

EJEMPLO 31

1 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 8,75 partes de 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-
5 5-metilbencenoacetonitrilo, 2,10 partes de tricloruro de fós-
foro y 176 partes de clorobenceno. Después de enfriar a 60°C,
se añaden 11,7 partes de ácido 2-hidroxi-3,5-diyodobenzoico
y la mezcla se calienta a 115°C. Se continúa agitando durante
2 horas a 115°C. La mezcla de reacción se filtra en caliente.
En el filtrado se deja cristalizar el producto a la tempera-
10 tura ambiente. Se separa por filtración y se seca, dando
10,5 partes (52,8 %) de N-[5-cloro-4-[- α -(4-clorofenil)- α -
cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida, p.f.
217°C.

EJEMPLO 32

15 A una mezcla agitada de 4,14 partes de ácido 2-hidroxi-
benzoico, 8,75 partes de 4-amino-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-
metilbencenoacetonitrilo y 176 partes de clorobenceno se aña-
den 2,8 partes de tricloruro de fósforo. La mezcla se agita
y se calienta a reflujo durante 1,50 horas. Se enfría la mez-
20 cla de reacción a la temperatura ambiente y se añaden 132 par-
tes de hexano mientras se agita fuertemente. Dejando en repo-
so durante la noche a la temperatura ambiente, cristaliza el
producto. Se separa por filtración y se seca a vacío a 50°C
dando 10 partes (81,3 %) de N-[5-cloro-4-[- α -(4-clorofenil)-
25 α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxibenzamida, p.f. 183-
186,5°C.

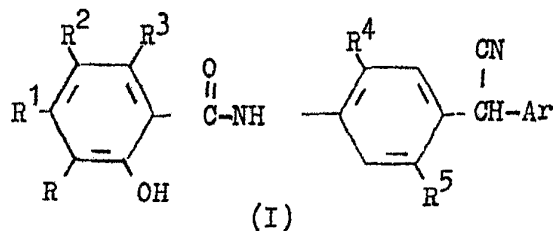
30 A una mezcla agitada de 8,22 partes de N-[5-cloro-4-
[- α -(4-clorofenil)- α -cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxibenza-
mida y 40 partes de ácido acético se añaden rápidamente

1 12,9 partes de una solución de monocloruro de yodo en ácido
acético. Después de la adición de 86 partes de agua, se agi-
ta la mezcla durante 45 minutos a 80°C. La mezcla de reacción
se enfría a unos 17°C. Se filtra el producto precipitado, se
5 lava sucesivamente con 20 partes de agua, 20 partes de ácido
acético y de nuevo con 20 partes de agua y se agita durante
30 minutos con 80 partes de 2-propanona. Después se añaden
150 partes de agua y se continúa agitando durante 1 hora. Se
filtra el producto, se lava con agua y se cristaliza en clo-
10 robeñeno, dando 7,5 partes (76,3 %) de N-[5-cloro-4-[α-(4-
clorofenil)-α-cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodo-
benzamida, p.f. 214-216°C.

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

15 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-
rivados de salicilanilida de fórmula:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

25 R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o nitro;

R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o nitro;

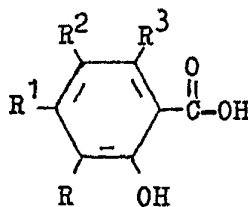
R³ es hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior, con la condi-
ción de que, cuando R³ es hidroxilo o alquilo inferior, en-
tonces R¹ es hidrógeno;

30

1 R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;
R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano o trifluor-
metilo y

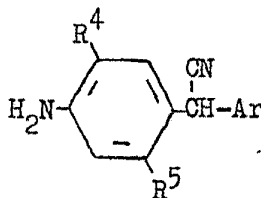
5 Ar es fenilo, fenilo sustituido, tienilo, halotienilo o naf-
talenilo, donde, "fenilo sustituido" representa fenilo de
1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente en-
tre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, al-
quiloxi inferior y trifluormetilo;

10 cuyo procedimiento se caracteriza para hacer reaccionar un
ácido salicílico apropiadamente sustituido de fórmula:



15 (V)

o un derivado funcional reactivo del mismo con una anilina
apropiadamente sustituida de fórmula:



20 (III)

25 o un derivado reactivo de la misma, en un disolvente orgáni-
co apropiado inerte frente a la reacción, opcionalmente a
temperatura elevada, en presencia de una base en el caso de
que el reactivo derivado del ácido de fórmula (V) sea un clo-
ruro de ácido,

30 b) opcionalmente y en el caso de que el compuesto de fórmula
(I) obtenido en la etapa anterior tenga R=R'=R²=R³=H, yo-
dar con un agente yodante adecuado en medio ácido el compues

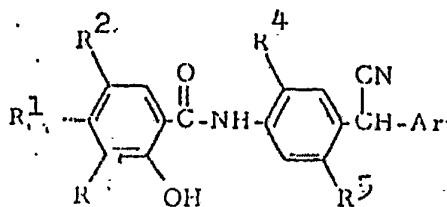
1 to obtenido en la etapa anterior,

C) si se desea convertir los productos obtenidos anteriormen
te en sus sales farmacéuticamente aceptables por reacción,
con una base apropiada.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de N-[5-cloro-4-[α -(4-clorofenil)- α -cianome-
til]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida o sus sa
les farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer -
reaccionar cloruro de 2-hidroxi-3,5-diyodobenzoilo con 4-ami
10 no-2-cloro- α -(4-clorofenil)-5-metil-bencenoacetnitrilo y, si
se desea, preparar una sal farmacéuticamente aceptable del
producto obtenido.

15 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para
la preparación de 3'-cloro- α -(p-clorofenil)- α -ciano-3,5-di-
yodo-p-salicilotoluidida o sus sales farmacéuticamente acep-
tables, caracterizado por hacer reaccionar cloruro de 3,5-di-
yodosaliciloilo con 2-(4-amino-2-cloro)-2-(p-clorofenil)ace-
tonitrilo y, si se desea, preparar una sal farmacéuticamente
20 aceptable del producto obtenido.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para
la preparación de un derivado de salicilenilida de fórmula:



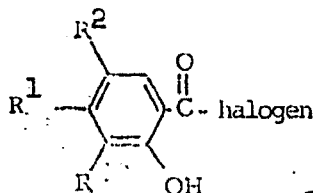
26 R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hi-
drógeno y halógeno;

R² y R son ambos halógeno;

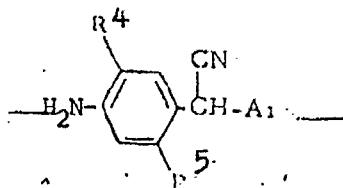
30 R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por, hi-
drógeno, halógeno y alquilo inferior;

1 R⁵ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano y trifluormetil
lo y;

5 Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fe
nilo y fenilo sustituido donde dicho "fenilo sustituido" re
presenta fenilo de 1 a 3 sustituyentes independientemente
seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo
inferior, alquil (inferior) oxi y trifluormetilo;
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
10 compuesto de fórmula:



15 con un compuesto de fórmula:



20 en un disolvente orgánico inerte a la reacción, preferible
mente a temperaturas elevadas y en presencia de una base.

5.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVAD
25 DOS DE SALICILANILIDA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de cuarenta y cua-
tro páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de Marzo de 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30