



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	19	A1
		21	446249		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO		20 Marzo 1975		Hungría
	CI-1557				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A01N; A61K		---

64	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparación de derivados salicilaniluro"

71	SOLICITANTE (S)
	CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría

72	INVENTOR (ES)
	Tódor Pfliegel, Antal Gajáry, Erzsébet Radvány, née Hegedűs, Jenő Seres, Lajos Ferenczy, István Rácz y Sándor Virág

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

15637-77/AG/Ny
EX-HU

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España, a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do-
miciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Proce-
dimiento para la preparación de derivados salicilaniluro",
con prioridad de la solicitud húngara CI-1557 de fecha 20
Marzo 1975. - - - - -

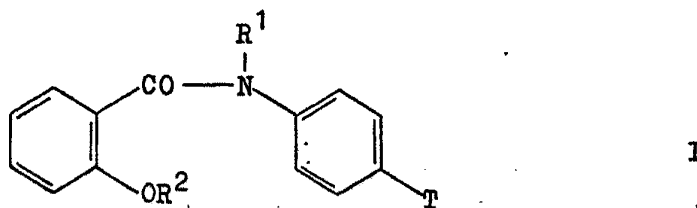
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimien-
to para la preparación de nuevos derivados salicilaniluros.
Dichos compuestos presentan actividades antibacterianas y an-
5. tihelmínticas útiles y, cuando se formulan adecuadamente,
pueden aplicarse en terapia humana, veterinaria y/o protec-
ción de plantas, especialmente contra bacterias, hongos y
helminetos. - - - - -

En las publicaciones que se citan a continuación
10. se conocen salicilaniluros que tienen actividad biológica y
una estructura química similar a los compuestos de Fórmula I,
preparados según la invención: Z. Naturforsch. 166. 95-108
(1961); J. Med. Chem. 7. 784 (1963); Med. Parazitol. Parazit.

Bolez. 39, 532 (1970); Ber. 37, 3975; USP. 3.091.633, 3288844;
J. Med. Chem. 6, 212 (1963); 11, 1038 (1968); DBP. 2120861
(Bayer); Hung. 156582; DT. Offen. 2126149, 2213607; Fr.
Demonde 2.162454 (ICI Aust. LTD.). - - - - -

5. Según la invención se provee un procedimiento para
la preparación de nuevos compuestos de la Fórmula I - - - -



y opcionalmente sus sales, en la cual - - - - -

R¹ representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada
en C₁₋₃ - - - - -

10. R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo -CHO, -COCH₃,
-CONHCH₃ ó -CONHC₄H₉ y - - - - -

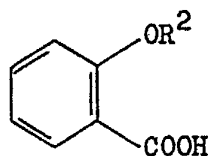
T es un halógeno o un grupo nitro. - - - - -

Dicho procedimiento comprende - - - - -

15. a) hacer reaccionar un derivado de anilina que tiene la Fórm
mula II - - - - -



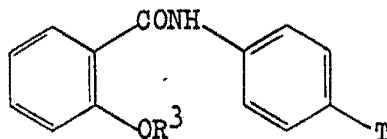
5. (en que R^1 y T tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con una cantidad equimolar de cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de una amina terciaria, y hacer reaccionar además el compuesto así obtenido con un compuesto que tiene la Fórmula III o con sus derivados (en que R^2 tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente) - - - - -



III

previa separación o sin separación; ó - - - - -

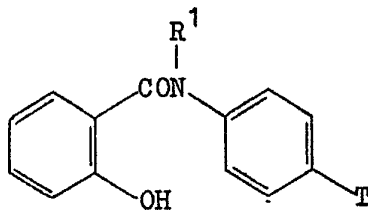
- b) hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula IV -



IV

5. (en que R^3 representa un grupo $-CHO$, $-CONHCH_3$ ó $-CONHC_4H_9$ y T tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un agente alquilizante, en presencia de una base; ó - - - - -

- c) hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula V - -



V

(en que R¹ y T tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un agente acilante, en presencia de un alcoholato de alcalino; ó - - - - -

- 5. d) hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula V con un isocianato de alquilo, en presencia de un catalizador; y - - - - -

convertir el compuesto de la Fórmula I así obtenido en su sal o liberar dicho compuesto de su sal. - - - - -

- 10. Según el aspecto a) del procedimiento la reacción se realiza preferentemente bajo las condiciones descritas en la patente húngara 156.582. Los derivados preferidos de los compuestos que tienen la Fórmula III son cloruros y ésteres de ácido, respectivamente. - - - - -

- 15. Según el aspecto b) del procedimiento la N-alquilización de los compuestos que tienen la Fórmula IV puede realizarse preferentemente en medio acuoso, con un exceso del agente alquilizante, a 60-100°C. Como agentes alquilizantes pueden utilizarse preferentemente haluros de alquilo, ventajosamente yoduros de alquilo, o sulfatos de alquilo. - - - - -

- 20. La mezcla de reacción puede postratarse por métodos conocidos en sí. En general, el compuesto que tiene la Fórmula I precipita con la refrigeración y puede separarse por filtrado o centrifugación. - - - - -

Según una realización preferida de la acilación de

Los compuestos que tienen la Fórmula V, un compuesto de la Fórmula V se suspende en etanol absoluto que contiene un alcoholato de alcalino, preferentemente etilato sódico y se añade a la suspensión, gota a gota, una cantidad equimolar del agente acilante. Los agentes acilantes utilizados son haluros de ácido, preferentemente cloruros de ácido o anhídridos de ácido. La reacción se realiza preferentemente en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Usualmente, el producto precipita cuando se refrigera la mezcla de reacción.

10. Según la invención estos compuestos que tienen la Fórmula I, en que R^2 significa un grupo $-\text{CONHCH}_3$ ó un grupo $-\text{CONHC}_4\text{H}_9$, pueden prepararse también de modo que los compuestos de la Fórmula V se hagan reaccionar con isocianatos de alquilo, en presencia de un catalizador. Como catalizador puede utilizarse trialquilamina, preferentemente trimetilamina o trietilamina, o piridina. El isocianato de alquilo se utiliza preferentemente en exceso. Preferentemente, la reacción se realiza a 40-50°C. Usualmente el producto precipita cuando se refrigera la mezcla. - - - - -

20. Los compuestos que tienen la Fórmula I pueden aplicarse en la terapia humana, veterinaria y/o protección de plantas. - - - - -

25. Los presentes compuestos que tienen una actividad antibacteriana e insecticida pueden utilizarse como agentes antibacterianos y/o antihelmínticos, comprendiendo sólo compuestos de la Fórmula I o en mezcla con otros ingredientes activos y aditivos inertes, sólidos o líquidos, por ejemplo

vehículos o análogos. Como vehículos pueden utilizarse el talco, el almidón, el estearato magnésico, el agua, los poli alquilenglicoles, etc. Las composiciones pueden formularse en forma sólida (por ejemplo tabletas, cápsulas o grageas) o líquida (por ejemplo disoluciones, suspensiones o emulsiones, preferentemente unguentos), por métodos en sí conocidos en la industria farmacéutica. - - - - -

Otro campo en que pueden utilizarse los compuestos que tienen la Fórmula I es la protección de las plantas. Según ello, la presente invención se refiere también a la preparación de agentes de protección de plantas que contienen como ingrediente activo un compuesto de la Fórmula I, solo o combinado con otros materiales activos y mezclado con diluyentes o vehículos, sólidos o líquidos. Las composiciones pueden formularse como mezclas de aspersión, pulverizaciones de destrucción de plagas, baños de empapado, gránulos, pastas u otras formas comunmente utilizadas. La cantidad de los ingredientes activos en las composiciones puede hacerse variar en una amplia gama que depende de la manera de utilización y del tipo de parásito. Como norma, el contenido de ingrediente activo de las composiciones es de 1 a 80%. - - - - -

Las composiciones se preparan por métodos conocidos en sí, por ejemplo mezclando los ingredientes activos con vehículos, es decir con disolventes líquidos y/o otros vehículos y opcionalmente con agentes emulsionantes y/o dispersantes. - - - - -

Como disolventes líquidos no fitotóxicos pueden

utilizarse disolventes orgánicos que se mezclan ilimitadamente con agua, preferentemente alcoholes, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y como agentes emulsionantes pueden utilizarse sulfatos alcohólicos grasos. - - - - -

5. Cuando la composición se formula como pulverización de polvos, el vehículo puede ser perlita, aerosil, bentonita, carbonato cálcico, etc., y en su caso gránulos de aerosil y de almidón de maíz. Cuando se preparan pastas, se utiliza preferentemente glicerina como aditivo. - - - - -

10. Otros detalles de la presente invención se ilustran en los siguientes Ejemplos, sin que el alcance de la invención quede limitado a los Ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

15. Se suspenden 12,8 g (0,084 moles) de N-metil-4-nitroanilina en 60 ml de clorobenceno, se añaden 3,75 ml (0,0462 moles) de piridina a la suspensión y entonces ésta se agita durante media hora. Se añaden 6,5 ml (0,0925 mmoles) de cloruro de tionilo a la mezcla, que después se agita a 20-40°C durante media hora. Después de ello se añaden 11,6 g 20. (0,084 moles) de ácido salicílico a la mezcla, que se calienta entonces lentamente hasta 110-130°C y se agita a esta temperatura hasta que se han desprendido todos los gases (2-3 horas). Con la refrigeración de la mezcla precipita el N-metil-4-nitrosalicilaniluro y se filtra, se lava con agua y se 25. recristaliza a partir de 200 ml de acetona. Rendimiento: 15,2 g (66,8%). - - - - -

Ejemplo 2

Se disuelven 5,4 g (0,02 moles) de N-metil-4-nitrosalicilaniluro en 70 ml de etanol que contiene 0,02 moles de etilato sódico. Se añaden gota a gota a la disolución 1,6 ml (0,02 moles) de cloruro de acetilo y entonces la disolución se hierve durante dos horas. Con la refrigeración de la mezcla precipita el N-metil-O-acetil-4-nitrosalicilaniluro que se filtra, se lava con agua y se recristaliza a partir de 80 ml de una disolución al 50% de dimetilformamida. Rendimiento: 3,9 g (62%).

Ejemplo 3

Se suspenden 18 g (0,06 moles) de O-acetil-4-nitrosalicilaniluro en 150 ml de agua que contiene 2 g (0,06 moles) de hidróxido sódico y se añaden a la suspensión 8,9 ml (0,18 moles) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se hierve durante dos horas con agitación. Al refrigerar la mezcla precipita el N-metil-O-acetil-4-nitrosalicilaniluro y se filtra, se lava con agua y se recristaliza a partir de 180 ml de etanol absoluto. Rendimiento: 5,1 g (27%).

Ejemplo 4

Se suspenden 5,4 g (0,02 moles) de N-metil-4-nitrosalicilaniluro en 50 ml de benceno y se añaden a la suspensión 2 ml de trietilamina y 2,5 ml de isocianato de metilo. La mezcla se hierve durante dos horas y después se enfría y se filtra el N-metil-O-metilcarbamoil-4-nitrosalicilaniluro

precipitado que se recristaliza a partir de 120 ml de acetona. Rendimiento: 3,9 g (59,3%). - - - - -

Ejemplo 5

Ensayo bactericida y fungicida (in vitro) - - - -

5. Los compuestos se ensayaron en agar que contenía glucosa y extracto de levadura y que tenía un valor de pH de 5,5 a 7,2. La disolución de los ingredientes activos en sulfóxido de dimetilo se añadió al medio. La cantidad de disolvente no sobrepasaba 1%. Se preparó una serie de disoluciones por dilución de cada disolución a la mitad de su volumen. La temperatura de incubación fue de 30°C y el tiempo de la misma fue de 48 a 72 horas. - - - - -
- 10.

Los resultados se indican en la Tabla 1. En cada línea el primer número es la dilución límite obtenida a pH 5,5 y el segundo la obtenida a pH 7,2 ($\mu\text{g/ml}$). - - - - -

15.

Como compuesto de control se utilizó una sal sódica de salicilaniluro (A). - - - - -

Se ensayaron los siguientes compuestos: - - - - -

- B = N-metil-4-nitrosalicilaniluro - - - - -
20. C = N-metil-O-acetil-4-nitrosalicilaniluro - - - - -
- D = N-metil-O-metilcarbamoil-4-nitrosalicilaniluro - - - - -

Tabla 1

Ingrediente activo	A	B	C	D
Especies ensayadas	(Control)			
	Sal sódica de salicilaniluro			
Trichophyton mentagrophites	12 12	1,5 3	1,5 6	0,3 6
Trichophyton rubrum	12 12	1,5 3	1,5 6	0,3 6
Epidermophyton floccosum	6 6	0,7 1,5	1,5 3	0,3 3
Corynebacterium diphtherise	- -	0,7 0,7	1,5 1,5	0,7 0,7
Corynebacterium michiganense	50 50	3 3	3 1,5	1,5 3
Sarcina lutea	- -	1,5 1,5	3 1,5	1,5 1,5
Micrococcus flavus	- -	0,7 3	0,7 0,7	0,7 1,5
Streptococcus faecalis	- -	6 6	3 3	1,5 1,5
Staphylococcus aureus	12 25	0,7 0,7	1,5 1,5	0,7 1,5
Bacillus megaterium	- -	3 6	6 6	1,5 6
Bacillus subtilis	- -	3 6	3 6	0,15 6
Bacillus cereus var. mycoides	12 50	3 3	3 3	0,3 6
Phytophthora infestans	50 50	5 50	50 12	50 6
Ascochyta pisi	25 20	1,5 6	6 12,5	3 12,5
Cercospora beticola	25 25	1,5 3	3 6	1,5 12,5
Colletotrichum lini	25 25	1,5 1,5	3 3	0,3 1,5
Altarnaria tenuis	25 25	50 50	5 5	0,5 0,5
Stemphylium radicinum	50 50	5 5	5 5	5 5
Fusarium moniliforme	50 50	5 5	50 50	50 50

Ejemplo 6

Se prepara una pulverización de polvo de la siguiente composición mezclando los componentes en las relaciones dadas: - - - - -

		% (p/p)
5.	N-metil-4-nitrosalicilaniluro	80
	perlita	14
	polivinilpicolina	2
	aerosil	2
	tensiofix	2
		<hr/>
		100

10. Ejemplo 7

Se prepara una pulverización de polvo de la siguiente composición mezclando los componentes en las relaciones dadas: - - - - -

		% (p/p)
15.	N-metil-O-acetil-4-nitrosalicilaniluro	80
	perlita	14
	polivinilpicolina	2
	tensioactivo	2
	aerosil	2
		<hr/>
		100

Ejemplo 8

20. Se prepara una pulverización de polvo de la si-

guiente composición mezclando los componentes en las relaciones dadas: - - - - -

		% (p/p)
	N-metil-O-metilcarbamoil-4-nitrosalicilani luro	80
5.	perlita	14
	polivinilpicolina	2
	aerosil	2
	tensioactivo	2
		<hr/> 100

Ejemplo 9

10. Se preparan gránulos de la siguiente composición:

		% (p/p)
	N-metil-4-nitrosalicilaniluro	10
	gelatina	7
	almidón de maíz	72,5
	aerosil	10
15.	tensioactivo	0,5
		<hr/> 100

Ejemplo 10

Se preparan gránulos de la siguiente composición:

		% (p/p)
	N-metil-O-acetil-4-nitrosalicilaniluro	10
	gelatina	7
20.	almidón de maíz	72,5
	aerosil	10
	tensioactivo	0,5
		<hr/> 100

Ejemplo 11

Se preparan gránulos de la siguiente composición:

	% (p/p)
5. N-metil-O-metilcarbamoil-4-nitrosalicil-aniluro	10
gelatina	7
almidón de maíz	72,5
aerosil	10
tensioactivo	0,5
	<hr/>
	100

Ejemplo 12

10. Se prepara una pasta de la siguiente composición:

	% (p/p)
N-metil-4-nitrosalicilaniluro	60
glicerina	32
tween	1,6
agua destilada	6,4
	<hr/>
	100

15. Ejemplo 13

Se prepara una pasta de la siguiente composición:

	% (p/p)
20. N-metil-O-acetil-4-nitrosalicilaniluro	60
glicerina	32
tween	1,6
agua destilada	6,4
	<hr/>
	100

Ejemplo 14

Se prepara una pasta de la siguiente composición:

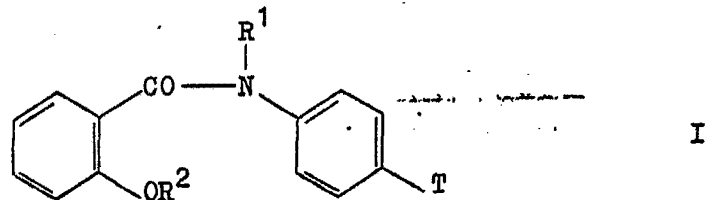
	% (p/p)
5. N-metil-O-metilcarbamoil-4-nitrosalicil aniluro	60
glicerina	32
tween	1,6
agua destilada	6,4
	100

N O T A

10. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la preparación de derivados salicilaniluro, que tienen la Fórmula I - - - - -



en que - - - - -

15. R¹ representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada en C₁₋₃ - - - - -

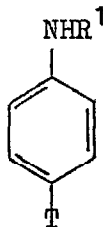
R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo -CHO, -COCH₃,

-CONHCH₃ ó -CONHC₄H₉, y -----

T es un halógeno o un grupo nitro, -----

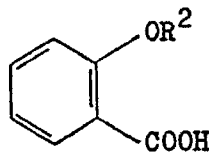
o sus sales, caracterizado porque comprende -----

5. a) hacer reaccionar un derivado de anilina que tiene la Fórmula II -----



II

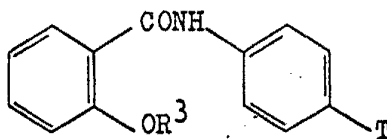
10. (en que R¹ y T tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con una cantidad equimolar de cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de una amina terciaria, y hacer reaccionar además el compuesto así obtenido con un compuesto que tiene la Fórmula III -----



III

- (en que R² tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente) o con sus derivados, previa separación o sin separación; ó -----

- b) hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula IV

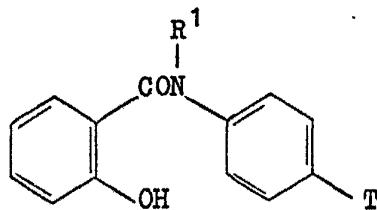


IV

(en que R³ representa un grupo -CHO-, -COCH₃, -CONHCH₃ ó -CONHC₄H₉ y T tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un agente alquilizante, en presencia de una base, y transformar opcionalmente el grupo R³ en hidrógeno; ó - - - - -

5.

c) hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula V - -



(en que R¹ y T tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un agente acilante, en presencia de un alcoholato de alcalino; ó - - - - -

10.

d) hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula V con un isocianato de alquilo, en presencia de un catalizador, y - - - - -

si es necesario convertir el compuesto de la Fórmula I obtenido en su sal o liberar dicho compuesto de su sal. - - - -

15.

2.- Procedimiento según el aspecto a) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar trimetilamina, trietilamina o piridina como amina terciaria. - - - -

20.

3.- Procedimiento según el aspecto a) de la reivindicación 1 y la reivindicación 2, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un disolvente

inerte. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende utilizar benceno, tolueno, xileno o clorobenceno como disolvente. - - - - -

5. 5.- Procedimiento según el aspecto b) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar haluros de alquilo, preferentemente yoduros de alquilo o sulfatos de alquilo, como agente alquilizante. - - - - -

10. 6.- Procedimiento según el aspecto b) de la reivindicación 1 y la reivindicación 5, caracterizado porque comprende realizar la reacción en un medio acuoso o alcohólico.

15. 7.- Procedimiento según el aspecto c) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar haluros de ácido, preferentemente cloruros de ácido o anhídridos de ácido, como agentes de acilación. - - - - -

8.- Procedimiento según el aspecto c) de la reivindicación 1 y la reivindicación 7, caracterizado porque comprende realizar la reacción en etanol absoluto como medio. -

20. 9.- Procedimiento según el aspecto d) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar trialquilamina, preferentemente trimetilamina o trietilamina, o piridina como catalizador. - - - - -

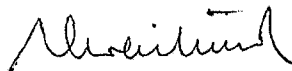
10.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-

DOS SALICILANILURO". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 20 MAR. 1976

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.