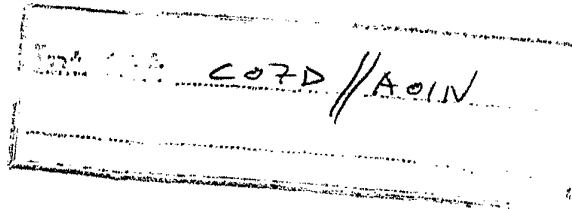


417715



CASE 5-8332/ 3/E



P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ISOTIOCIANOPIRIDINAS"  
a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA  
(Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a isotiocianopiridinas,  
al procedimiento para preparar estos nuevos compuestos y  
a agentes antihelmínticos, lo mismo que a los agentes para  
defoliación y desecación que contienen estos compuestos como  
componente activo.

5.

Entre los endoparásitos que afectan a los anima-  
les de sangre caliente, los helmintos, en especial, ocasio-  
nan grandes daños. Por ejemplo, los animales atacados por  
los vermes muestran, no sólo un crecimiento retardado, sino  
en parte perjuicios tan intensos que los animales perecen

10.

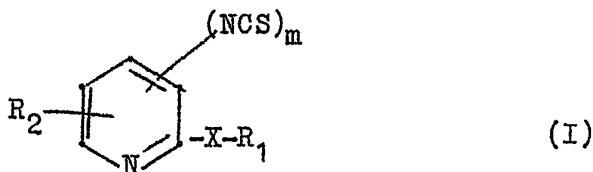
417715



- Por ello es de gran importancia desarrollar agentes que sirvan para combatir a los helmintos y a sus estadios de desarrollo, lo mismo que para prevenir el ataque de estos parásitos. En la descripción que sigue, en el concepto de
5. "helmintos" se entienden los nemátodos, los cestodos y los tremátodos, o sea los vermes del tracto gastrointestinal, del hígado y de otros órganos. Ciertamente, se han dado a conocer una serie de materias de acción antihelmíntica, pero éstas no suelen dar satisfacción plena, ya sea porque
10. presenten en las dosis tolerables una acción insuficiente, ya sea porque en las dosis terapéuticamente eficaces produzcan efectos secundarios indeseados, ya sea porque tengan un espectro de acción demasiado estrecho. Así, por ejemplo, el 2, 3, 5, 6-tetrahidro-6-fenil-imidazo (2,1-5)-tiazol racémico, conocido por la patente holandesa nº 6.505.806, sólo
15. es eficaz contra los nemátodos, pero no contra los tremátodos ni los cestodos.

Las nuevas isotiocianopiridinas corresponden a la fórmula I

20.



25.

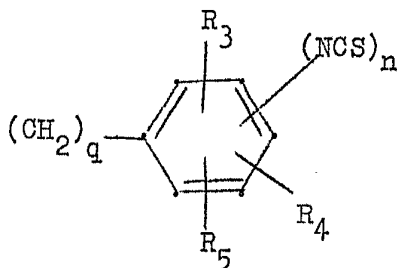
en la que

$R_1$  significa hidrógeno, un radical alquílico o alquenílico de 1 a 16 átomos de carbono lineal o ramificado, que puede estar substituído por

417715



- 5. halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, fenoxi-  
lo, alquiltio inferior, alquilamino inferior,  
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  
alcanoílo de 1 a 6 átomos de carbono o un ra-  
dical benzofílico (eventualmente substituído  
por alquilo inferior, halógeno, trifluorometi-  
lo o nitro); un radical de cicloalquilo o ci-  
cloalquenilo monocíclico, bicíclico o tricíclici-  
co con 3 a 10 átomos de carbono en la estructu-  
ra cíclica, eventualmente monosubstituído o  
disubstituído por alquilo inferior (en el caso  
de los radicales dicíclicos y tricíclicos, és-  
tos pueden también estar ligados por medio de  
un grupo metilénico al grupo X) o un radical  
de la fórmula
- 10.
- 15.



20.

donde

- 25. R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa hidrógeno, alquilo lineal o  
ramificado con 5 átomos de carbono a lo sumo,  
fenilo, bencilo, dialquilamino con 4 átomos de  
carbono a lo sumo, alcoxicarbonilo, mono- o  
di-alquilcarbamoílo con 2 a 6 átomos de carbo-  
no, alcanoílo con 2 a 5 átomos de carbono,  
halógeno, nitro, alcoxilo o alquiltio de 4 áto-  
mos de carbono a lo sumo, halogenalquilo,

417715



ciano, hidroxilo, ariloxilo (eventualmente sustituido), ariltio o arilamino o radicales, eventualmente sustituidos, de aralcoxilo, aralquiltio o aralquilamino con 3 átomos de carbono a lo sumo en la cadena alquílica;

5.

q significa 0 a 6 ;

X significa oxígeno, azufre, sulfonilo (-SO<sub>2</sub>-) ó el grupo -N-R<sub>6</sub>, en el que

R<sub>6</sub> representa hidrógeno, un radical alquílico o al-

10.

quenílico con 1 a 15 átomos de carbono, un radical de dimetilamino- ó dietilamino-alquilo inferior, un radical de carbonilo-alcoxilo inferior, un radical de alcancóilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno y el sustituyente R<sub>1</sub>, un he-

15.

terociclo saturado o insaturado de 4 a 6 átomos de carbono, el cual puede contener todavía oxígeno, azufre, nitrógeno o el grupo N-R- (donde

R<sub>7</sub> significa hidrógeno, metilo o etilo);

20.

R<sub>2</sub> representa hidrógeno o halógeno;

y cada uno de los símbolos

m y n significa 1, mientras que el otro es 0,

e incluye las sales de adición de ácido y cuaternarias atóxicas para los animales de sangre caliente.

25.

Como ejemplos de radicales alquílicos lineales o ramificados de 17 átomos de carbono a lo sumo cabe citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, n-amilo, iso-amilo, hexilo, 1-etilpentilo, octilo, undecilo, dodecilo,

417715



pentadecilo y heptadecilo.

Ejemplos de radicales alquénlicos lineales o ramificados son n-propenilo, alfa-metilvinilo, 9-decenilo y 8-heptadecenilo. La expresión "alquilo inferior" designa un radical alquénlico lineal o ramificado, de 1 a 6, y preferentemente 1 a 4, átomos de carbono.

5.

El significado de los radicales cicloalquénlicos y cicloalquénlicos incluye también estructuras cíclicas que pueden estar substituídas por metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Cabe señalar a títulos de ejemplos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 3,3-dimetilciclobutilo, 2,3-dimetilciclopropilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 3,5-bis-(etil)-ciclohexilo, norbornilo, norbornilmetilo y adamantilo.

10.

15.

El concepto de "halógeno" debe abarcar flúor, cloro y bromo.

Heterociclos saturados o insaturados formados por los substituyentes  $R_1$  y  $R_6$  junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos son, por ejemplo: pirrolidina, piperidina, 2-metilpiperidina, 4-metilpiperidina, piperacina, N'-metil- y N'-etil-piperacina, morfolina, isomorfolina, tiomorfolina, hexametenimina, pirrol, indol, imidazol, imidazolina, pirazol y pirazolina.

20.

La posición de los substituyentes en el anillo piridínico debe estar establecida de modo que el substituyente ligado por medio del miembro puente X asuma la posición 2 ó 4 y el grupo NCS asuma la posición 3 ó 5.

25.

En calidad de sales de las isotiocianopiridinas atóxicas para los animales de sangre caliente entran en

417715

- 9  
100-197



cuenta los compuestos de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, de preferencia los siguientes: el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido adípico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido glutámico, el ácido aconítico, el ácido sulfamínico, el ácido metansulfónico y el ácido para-toluen sulfónico. Para el caso de que la basicidad de los sustituyentes en el anillo piridínico lo permitiera, pueden formarse también sales con ácidos más débiles, de preferencia orgánicos.

Asimismo entran en cuenta para el empleo las sales cuaternarias, substituídas en el anillo piridínico o en el substituyente, que se obtienen por reacción con agentes alquilantes, como, por ejemplo, haluros de alquilo o ésteres alquílicos de ácido sulfúrico.

Los compuestos de la fórmula I tienen gran actividad contra los helmintos y pueden emplearse también para la defoliación y la desecación de partes vegetales aéreas no lignificadas. Son materias activas aptas en particular para la defoliación y desecación de las plantas del algodón, las leguminosas, el sorgo, la soja, las patatas y la vid, antes de la cosecha, sin que se perjudique la maduración ulterior. Por otra parte, con estas materias activas pueden tratarse también las plantas destinadas a la expedición, como las plantas ornamentales (crisantemos, rosas) o el material de vivero (arbustos y árboles ornamentales), lo mismo que el material destinado a la obtención de semillas.

417715

- 9



- Cabe destacar especialmente los compuestos de la fórmula I en los que el grupo de isotiociano se halla en la posición 3 ó 5;  $R_1$  significa un radical alquílico de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, el radical ciclopropílico, el radical ciclopropilmetílico, el radical ciclobutílico, el radical ciclopentílico o el radical ciclohexílico,  $R_2$  significa hidrógeno,  $R_3$  significa hidrógeno, un radical alquílico o alquenílico de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, o, junto con el átomo de nitrógeno y  $R_1$ , un heterociclo de 4 a 6 átomos de carbono, saturado o insaturado, que como otro heteroátomo, más puede contener todavía oxígeno, azufre, nitrógeno o el grupo  $-N-R_7$  (donde  $R_7$  representa metilo o etilo).
- 5.
  - 10.

- Como subgrupos de las materias activas conformes a este invento que son sumamente importantes a causa de su actividad biológica, cabe citar :
- 15.

- los derivados de piridina de la fórmula general I en los que el grupo NCS constituye un sustituyente del anillo piridínico; y en particular
20. - aquellos en los que el grupo NCS ocupa la posición 5 del anillo piridínico;
    - los derivados de piridina en los que el grupo NCS asume la posición 5 y el sustituyente ligado por X asume la posición 2;
  25. - los derivados de piridina en los que el grupo NCS asume la posición 5 y el sustituyente ligado por X asume la posición 2, mientras uno de los radicales  $R_3$  hasta  $R_5$  ocupa la posición 4';
    - los derivados de piridina en los que el grupo NCS cons-



417715

tituye un substituyente del anillo piridínico y el radical -X-R<sub>1</sub> significa un grupo de aralquiltio;

- los derivados de piridina en los que el grupo NCS constituye un substituyente del anillo piridínico y el radical

5. -X-R<sub>1</sub> significa un grupo de aralquilo;

- los derivados de piridina en los que el grupo NCS constituye un substituyente del anillo piridínico y el radical

-X-R<sub>1</sub> significa un grupo aralquilamino.

Han demostrado tener eficacia antihelmíntica su-

10. mamente buena los compuestos:

2-metilmercapto-5-isotiocianopiridina,

2-etilmercapto-5-isotiocianopiridina,

2-n-propilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-iso-propilmercapto-5-isotiociano-piridina,

15. 2-n-butilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-secubutilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-n-pentilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-(1',1'-dimetilpropilmercapto)-5-isotiociano-piridina,

20. 2-(3',3'-dimetilpropilmercapto)-5-isotiociano-piridina,

2-n-hexilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-ciclohexilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-(1-etil-butilmercapto)-5-isotiociano-piridina,

25. 2-tercihexilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-n-heptilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-terciheptilmercapto-5-isotiociano-piridina,

2-n-octilmercapto-5-isotiociano-piridina,

417715



- 2-n-decilmercapto-5-isotiociano-piridina,
- 2-metoxi-5-isotiociano-piridina,
- 2-etoxi-5-isotiociano-piridina,
- 2-iso-propoxi-5-isotiociano-piridina,
- 5. 2-n-butoxi-5-isotiociano-piridina,
- 2-n-heptiloxi-5-isotiociano-piridina,
- 2-(2'-(etoxietoxi)-5-isotiociano-piridina,
- 2-n-pentilamino-5-isotiociano-piridina,
- 2-N,N-diethylamino-5-isotiociano-piridina,
- 10. 2-n-hexilamino-5-isotiociano-piridina,
- 3-iso-pentilamino-5-isotiociano-piridina,
- 2-ciclohexilamino-5-isotiociano-piridina,
- 2-N,N-di-n-propilamino-5-isotiociano-piridina,
- 2-N,N-di-hexilamino-5-isotiociano-piridina,
- 15. 2-N,N-di-n-butylamino-5-isotiociano-piridina,
- 2-feniltio-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metilfeniltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(3'-metilfeniltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-tercibutilfeniltio)-5-isotiociano-piridina,
- 20. 2-(2'-isopropilfeniltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(2',3'-dimetilfeniltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(2',5'-dimetilfeniltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-clorofeniltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-bromofeniltio)-5-isotiocianopiridina,
- 25. 2-benciltio-5-isotiocianopiridina,
- 2-benciltio-3-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metilbenciltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metoxibenciltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-fluorobenciltio)-5-isotiocianopiridina,

417715

- 9



- 2-(4'-clorobenciltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(2'-clorobenciltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(2',4'-diclorobenciltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-bromobenciltio)-5-isotiocianopiridina,
- 5. 2-(2'-feniletiltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(3'-fenilpropiltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(6'-fenil-hexiltio)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metilfenilsulfonil)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4-tercibutilfenilsulfonil)-5-isotiocianopiridina,
- 10. 2-(4'-clorofenilsulfonil)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(2',4'-diclobencilsulfonil)-5-isotiocianopiridina,
- 2-fenoxi-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metil-fenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(3'-metil-fenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 15. 2-(2'-metil-fenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-etil-fenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-fluorofenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(3'-clorofenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(2',4'-diclorofenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 20. 2-(3'-trifluorometil-fenoxi)-3-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metoxi-fenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metoxi-fenoxi)-3-isotiocianopiridina,
- 2-(3'-metoxi-fenoxi)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-fluoroanilino)-5-isotiocianopiridina,
- 25. 2-(4'-cloroanilino)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-bromoanilino)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-metilanilino)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-fenoxianilino)-5-isotiocianopiridina,
- 2-(4'-fenilanilino)-5-isotiocianopiridina,

417715



2-(4'-metoxianilino)-5-isotiocianopiridina, y  
2-(4'-etoxianilino)-5-isotiocianopiridina.

Como defoliantes y desecantes, han resultado muy eficaces :

- 5. 2-n-butoxi-5-isotiocianopiridina,  
2-n-heptoxi-5-isotiocianopiridina,  
2-n-heptiltio-5-isotiociano-piridina,  
2-aliltio-5-isotiociano-piridina,  
2-butiltio-5-isotiociano-piridina,
- 10. 2-pentiltio-5-isotiociano-piridina,  
2-octiltio-5-isotiociano-piridina, y  
2-(2'-feniletiltio)-5-isotiociano-piridina.

Las nuevas materias activas de la fórmula I conformes a este invento se distinguen por amplio espectro de acción y son aptas para combatir a los nemátodos parasitarios de los órdenes

- 15. Dracunculoidea,  
Ascaroidea (por ejemplo, *Ascaridia galli*),  
Trichinelloidea,
- 20. Strongyloidea,  
Trichostrongyloidea, y  
Metastrongyloidea,

lo mismo que para combatir a los cestodos de las familias  
Dilepididae (por ejemplo, *Hymenolepis nana*),  
25. Taeniidae y  
Diphyllobotridae,

y para combatir a los tremátodos de las familias  
Dicrocoelidae,  
Fasciolidae (por ejemplo, *Fasciola hepatica*) y

417715



- Schistosomatidae (por ejemplo, Schistosoma bovis)  
en los animales domésticos y los útiles, como bueyes, ovejas, cabras, caballos, cerdos, gatos, perros y aves de corral. Se las puede administrar a los animales tanto en dosis individuales como en dosis repetidas; las individuales, según la especie del animal, importan preferentemente entre 25 y 1000 mg por kg de peso corporal. Mediante una administración prolongada se consigue en muchos casos mejor acción o bien puede salirse del paso con menor cantidad total administrada. Las materias activas, o las mezclas que las contengan, pueden añadirse también al pienso o a la bebida. El pienso listo contiene las sustancias de la fórmula I preferentemente en concentración de 0,05 a 1% en peso, aproximadamente.
15. Las nuevas materias activas pueden administrarse a los animales como agentes, por ejemplo, en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones (drenchs), polvos, pastillas, bolos y cápsulas, por vía per oral o abomasal. Para preparar las formas de aplicación que aquí se han reseñado
20. sirven, por ejemplo, las materias de vehículos sólidas usuales, como el caolín, el talco, la bentonita, la sal común, el fosfato de calcio, los hidratos de carbono, el polvo de celulosa, la harina de semilla de algodón, las carbowaxes, las gelatinas o líquidos como el agua, si se quiere con
25. adición de materias tensioactivas, como agentes de dispersión iónicos o no iónicos, lo mismo que aceites y otros agentes de disolución y dilución inofensivos para el organismo de los animales. Cuando los agentes antihelmínticos se hallan en forma de concentrados para piensos, sirven en

417715



- calidad de materias de vehículo, por ejemplo, los piensos reforzados, los cereales para pienso o los concentrados proteínicos. Estos concentrados para piensos o agentes pueden contener, además de las materias activas, también materias
5. suplementarias, vitaminas, antibióticos, productos quimioterapéuticos o aún otros pesticidas más, principalmente bacteriostáticos, fungiestáticos y coccidioestáticos, lo mismo que preparados hormonales, materias de acción anabólica u otras materias que favorezcan el crecimiento, que influyan en la
10. calidad de la carne de los animales de sacrificio o que sean útiles de algún otro modo para el organismo.

Para la combinación pueden emplearse, por ejemplo, los antihelmínticos conocidos siguientes :

Principalmente como

15. agentes nematocidas Absonal  
Alcopar  
Anthelcide  
Ascaridol  
Banminth II
20. Bephenium  
Bradosol  
Cambendazol  
Chlorophos  
Chlorthion
25. Coumaphos  
cianina  
destomicina  
dietilcarbamacina  
diclorofeno

417715<sup>9</sup> AGO 1973



- DDVF  
1,4-di-(D-glucosil)-piperacina  
ditiazonina  
Dow ET/70
5. Dowco 132  
clorhidrato de dimantina  
Egressin  
Gainex  
hexaclorofeno
10. hexilresorcina  
ionita  
levamisol  
mepacrina  
violeta de metileno
15. éster etílico de ácido 1-metil-1-  
tridecil-piperacino-4-carboxílico  
mebendazol  
metiridina  
Monopar
20. Narlene  
Neguvon  
Nematodin  
Nemural  
Nidanthel
25. Parbendazol  
Parvex  
fenotiacina  
piperacina  
polimetilen piperacina

417715



- 5. prometacina
- pirantel
- piratiacina
- embonato de pirvinio
- Rametin
- Ronnel
- Santonin
- Schell 1808
- Stilbazium
- 10. Tetramisol
- Thenium
- Thiabendazol
- Thymolan
- Triclofenol
- 15. Teclofenol-piperazin
- Vermella

principalmente como

agentes trematocidas

- Adedist
- Bilevon M
- 20. Bilevon R
- Bi thi onol
- Disophenol
- Freon 112
- Hetol
- 25. Hetolin
- hexacloroetano
- hexaclorofeno
- Hillomid
- Niclofolan



417715

- 5. Nitroxynil
- Ranide
- Tremerad
- Tribomsalan (Tremasept II)
- Zanil
- Brotianid

principalmente como

- 10. Agentes cestodocidas Acranil
- Arecolin
- Atebrin
- Bithionol
- Bithionol-oxyd
- Bunamidin
- Cestodin
- 15. Cambendazol
- dilaurato de dibutil-estaño
- diclorofeno
- dicloruro de dioctil-estaño
- laurato de dioctil-estaño
- 20. Doda
- Filixsaure
- hexaclorofeno
- Nidanthel
- Terenol
- 25. Yomesan

Puede recurrirse también a la combinación de preparados con varias materias activas, por ejemplo :

Eludon            hexahidrato de piperacina  
+ sulfato de cobre

417715



- + metaarsenito sódico
- Equizol A tiabendazol
- + fosfato de piperacina
- Nilzan Tetramisol
- 5. + Zanil
- Nitroarene Yomesan
- + diclorofeno
- Parvec plus fenotiacina
- + complejo de piperacina-CS<sub>2</sub>
- 10. Phenovis 2 fenilbencimidazol
- + fenotiacina

La preparación de los agentes antihelmínticos con  
formas a este invento, así como de los agentes para la de-  
foliación y la desecación, se efectúa de manera ya conoci-  
da, por mezcla y molturación íntimas de materias activas de  
15. la fórmula general I con materias de vehículo apropiadas,  
eventualmente con adición de dispersantes o disolventes  
que sean inertes para las materias activas. Estas pueden  
presentarse y emplearse en las formas de elaboración si -  
20. guientes :

- preparaciones sólidas: agentes de espolvoreo,  
agentes de esparcimiento,  
granulados, granulados de envol-  
tura,  
25. granulados de impregnación y  
granulados homogéneos;
- concentrados de materia activa: polvos dispersables  
(povos humectables), pastas y  
emulsiones;

417715



- preparaciones líquidas: soluciones.

- Para preparar las formas de elaboración sólidas (agentes de espolvoreo, agentes de esparcimientos y granulados), se mezclan las materias activas con materias de vehículo sólidas. En calidad de materias de vehículo entran en cuenta, por ejemplo, las citadas antes y además el bol, el loes, la creta, la piedra caliza, la arenisca calcárea, la dolomita, la tierra de diatomeas, el ácido silícico precipitado, los silicatos alcalinotérreos, los silicatos sódicos y potásicos (feldespatos y mica), los sulfatos de calcio y de magnesio, plásticos molidos, productos vegetales molidos (como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez), residuos de extracciones vegetales, carbón activo, etc. cada una por sí sola o en forma de mezclas entre sí.

- El tamaño granular de las materias de vehículo es de conveniencia para los agentes de espolvoreo de 0,1 mm aproximadamente a lo sumo; para los agentes de esparcimiento, de 0,075 mm a 0,2 mm aproximadamente; y para los granulados, de 0,2 mm o más.

Las concentraciones de materia activa en las formas de elaboración sólidas importan por lo general de 0,5 a 80%.

- A estas mezclas pueden agregarse además aditivos que estabilicen la materia activa y/o materias no iónicas, anionactivas y cationactivas que, por ejemplo, mejoren la capacidad de adhesión de las materias activas (fijadores y adhesivos) y/o aseguren mejor humectabilidad (humectantes) y dispersabilidad (dispersantes). En calidad de adhesivos

417715



- están indicados, por ejemplo, los siguientes; la mezcla de oleína y cal, los derivados de celulosa (metilcelulosa); los éteres hidroxietilglicólicos de monoalquilfenoles y dialquilfenoles con 1 a 15 radicales de óxido de etileno por molécula y 8-9 átomos de carbono en el radical alquílico, los ácidos ligninsulfónicos, sus sales alcalinas y alcalinotérreas, los éteres polietilenglicólicos (carbowaxes), los éteres polietilenglicólicos de alcohol graso con 5 a 20 radicales de óxido de etileno por molécula y 8 a 18 átomos de carbono en la porción de alcohol graso, los productos de condensación de óxido de etileno, el óxido de propileno, las polivinilpirrolidonas, los alcoholes polivinílicos, los productos de condensación de urea-formaldehído y los productos de látex.

15. Los concentrados de materia activa dispersables en agua, o sea los polvos para aspersiones (polvos humectables), las pastas y los concentrados de emulsión, constituyen agentes que pueden diluirse con agua hasta cualquier concentración que se desee. Constan de materia activa, material de vehículo, eventualmente aditivos que estabilicen la materia activa, sustancias tensioactivas, antiespumantes y eventualmente disolventes. La concentración de materia activa en estos agentes es de 5 a 80 %.

20. Los polvos para aspersiones (polvos humectables) y las pastas se obtienen mezclando y moliendo hasta homogeneidad las materias activas con agentes dispersantes y materias de vehículo pulverulentas, en dispositivos oportunos. En calidad de materias de vehículos entran en cuenta, por ejemplo, las que se han mencionado antes para las for-

417715



mas de elaboración sólidas. En muchos casos es ventajoso emplear mezclas de diversas materias de vehículo. En calidad de dispersantes pueden emplearse, por ejemplo: productos de condensación de naftalina sulfonada y derivados de naftalina sulfonada con formaldehído, productos de condensación de la naftalina o de los ácidos naftalinsulfónicos con fenol y formaldehído, sales alcalinas, amónicas y alcalinotérreas del ácido dibutilnaftalinsulfónico, sulfatos de alcohol graso, como las sales de hexadecanoles, heptadecanoles y octadecanoles sulfatados y las sales de éter poliglicólico sulfatado de alcohol graso, la sal sódica de etionato de oleílo, la sal sódica de la oleilmetiltaurida, los acetilenglicoles dterciarios, el cloruro de dialquildilaurilamonio y las sales alcalinas y alcalinotérreas de ácido graso.

15. En calidad de agentes antiespumantes entran en consideración las siliconas, por ejemplo :

Las materias activas se mezclan, muelen, criban y homogeneizan con los aditivos reseñados antes de manera que en los polvos dispersables la porción sólida no rebase de un tamaño granular de 0,02 a 0,04 mm y, en las pastas, de 0,03 mm. Para preparar concentrados de emulsión y pastas se emplean agentes dispersables como los que se han reseñado en los párrafos anteriores, disolventes orgánicos y agua. Los disolventes deben ser prácticamente inodoros, poco tóxicos e inertes respecto a las materias activas.

Los agentes de este invento pueden administrarse además a los animales en forma de soluciones, por vía oral o parenteral. Para ello se disuelve o se emulsiona la materia activa, o varias de las materias activas, de la fórmula

417715

- 9

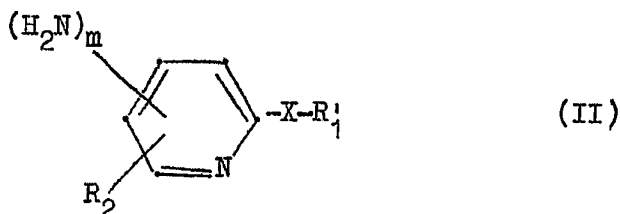


I en disolventes orgánicos apropiados, mezclas de disolventes o agua. En concepto de disolventes orgánicos entran en cuenta los atóxicos e inertes respecto a las materias activas.

5. Las soluciones deben contener las materias activas en una escala de concentración de 1 a 20%.

Las isotiocianopiridinas de la fórmula I pueden prepararse, de acuerdo con el invento, haciendo reaccionar las aminopiridinas fundamentales de la fórmula II

10.



15. donde

$R_2$  y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

mientras que

20.

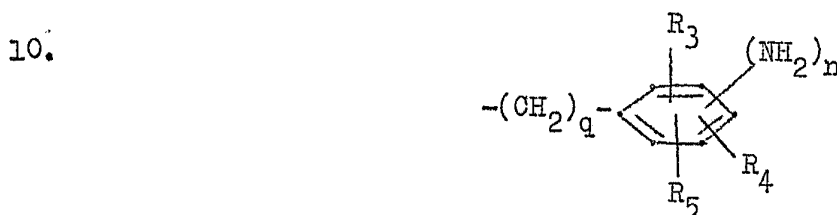
$R_1$  significa hidrógeno, un radical alquílico o alquénflico con 1 a 17 átomos de carbono, lineal o ramificado y que puede estar substituído por halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, fenoxilo, alquiltio inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, alcanofilo con 1 a 6 átomos de carbono o un radical benzofílico (eventualmente substituído por alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo o nitro), un radical cicloalquili-

25.

417715



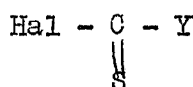
5. co o cicloalquénflico con 3 a 10 átomos de carbono en la estructura cíclica, monocíclico, bicíclico o tricíclico y eventualmente substituído de 1 a 2 veces por alquilo inferior (en el caso de los radicales bicíclicos y tricíclicos, éstos pueden también estar ligados al grupo X por medio de un grupo metilénico), o un radical de la fórmula



15. en la que  
 q, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se les asigna en la fórmula I;

y siempre uno de los símbolos m y n significa 1, mientras el otro es 0,

20. a) con un derivado de ácido tiocarbónico de la fórmula



donde

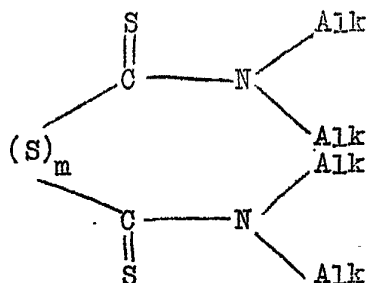
Hal significa cloro o bromo e

25. Y significa cloro, bromo o un grupo de dialquilamino;

o bien

b) con un sulfuro de la fórmula

417715



5.

donde

Alk significa un radical alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo y

10. c) con éster bis-(trihalogenalquílicos) de ácido penta -  
tio-dipercarbónico;  
o bien  
d) con fosgeno y pentasulfuro de fósforo, en un disolven-  
te o diluente inerte para los partícipes de la reacción;
15. o bien  
e) convirtiéndolas, con isotiocianato de benzoílo, en la  
respectiva tiourea y descomponiendo ésta térmicamente en  
presencia de un disolvente inerte para los partícipes de la  
reacción (de preferencia, en un hidrocarburo aromático o un  
hidrocarburo halogenado) o en presencia de ácidos o anhí-  
dridos de ácidos;
20. o bien  
f) convirtiéndolas, con sulfuro de carbono en presencia de  
una base inorgánica o de una amina, en las respectivas sa -  
les de ácido ditiocarbámico y deshidrosulfurando luego és-  
tas;
25. o bien  
g) haciéndolas reaccionar con sulfuro de carbono en pre -  
sencia de carbodiimidas y de una amina terciaria; o bien

417715

- 9 400-1973



h) haciéndolas reaccionar con sulfocianuro de amonio en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso.

Las operaciones se realizan en presencia de disolventes o diluentes inertes para los participantes de la reacción:

5.

En el procedimiento de este invento pueden emplearse por ejemplo :

hidrocarburos alifáticos y aromáticos,  
halohidrocarburos alifáticos y aromáticos,

10. éteres y compuestos etéreos (como el dioxano o el tetrahydrofurano),

cetonas,

amidas (como la dimetil-formamida, etc.),

agua

15. o mezclas de estos disolventes con agua.

En la preparación de los compuestos de isotiocianuro de la fórmula I por medio de los métodos citados en a) hasta h) se mantienen temperaturas entre  $-20^{\circ}$  y  $+100^{\circ}$  C, y preferentemente entre  $-10$  y  $+30^{\circ}$  C; y con empleo de un ha-

20. luro de dialquiltiocarbamóilo (como el cloruro de dietiltiocarbamóilo) o respectivamente en la descomposición térmica según el método e), temperaturas más altas, entre  $40^{\circ}$  y  $200^{\circ}$  C.

25. Para la formación del grupo isotiocianico los métodos son ya conocidos: Las reacciones de aminas con tiosfosgeno (a) están descritas en Houben-Weyl, 4<sup>a</sup> edición, vol. 9, página 876 (1955); el empleo de agentes aceptores de ácido está descrito por O. E. Schultz en Arch. Pharm. 295, 146-151 (1962); la reacción de aminas con cloruro de

417715

-9



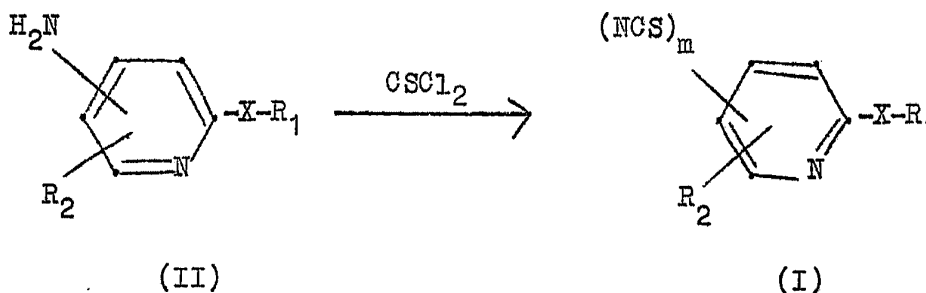
- N,N-dietiltiocarbamólo (a) está descrita en Journal org. Chem. 30, 2465 (1965); con sulfuros de bis-tiocarbamólo (b) ha sido descrita por F. H. Marquardt en Helv. chim. Acta 49, 1716 (1966); y con éster bis-(trihalogen-alquílico) de ácido pentatiodipercarbónico (c), por R. Gottfried en Angew. Chemie 78, 985 (1966), mientras que la reacción con fosgeno y pentasulfuro de fósforo está descrita en Houben-Weyl, 4ª edición, vol. 9, página 867 y siguientes.
- 5.
- Para las reacciones citadas en d) y e) se emplean de preferencia como disolventes el orto-diclorobenceno y el clorobenceno; pero también puede recurrirse a otros diclorobencenos, al tolueno, a los xilenos, al cumol, etc.
- 10.
- La descomposición térmica de tioureas e) se realiza de la manera que han descrito J. N. Baxter y colaboradores en J. Chem. Soc. (1956), páginas 659 y siguientes. Las tioureas se preparan según Org. Syntheses III, 735, (1955). En la preparación de sales de ácido ditiocarbámico (f) se utilizan como bases inorgánicas, por ejemplo, los hidróxidos, los óxidos y los carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, lo mismo que el hidróxido amónico; y como aminas, por ejemplo las trialquilaminas, las bases piridínicas o el amoníaco (véase C. A. 70, 3389 q (1969), etc. La deshidrosulfuración (c) puede realizarse oxidativamente con sales metálicas (patente británica número 793.802 y patente holandesa número 81.326), por ejemplo, con sales de plomo, de cobre, de cinc o de hierro trivalente, yodo, hipocloritos y cloritos de metal alcalino, preferentemente los del potasio y el sodio (patente francesa núm. 1.311.855) y además con haluros de ácidos apropiados, como el fosgeno y el
- 15.
- 20.
- 25.



oxicloruro de fósforo (D. Martin y colaboradores, Chem.Ber. 98, 2425-2426 -1956-), lo mismo que con cloro elemental y sulfuro de amonio (DAS 1.192.139) o cloramina T (patente británica número 1.024.913).

5. Las isotiocianopiridinas de la fórmula I son sintetizables, por ejemplo, mediante reacción de aminopiridinas con tiofosgeno en disolventes orgánicos apropiados, agua y ácidos minerales (de preferencia, ácido clorhídrico diluido), según la ecuación.

10.



15.

La reacción con tiofosgeno puede sin embargo efectuarse también llanamente en presencia de un agente aceptor de ácido, como una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina, o N,N-dimetilanilina) o una base inorgánica débil (como CaCO<sub>3</sub>, BaCO<sub>3</sub>, acetato sódico, NaHCO<sub>3</sub> o OKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>). El tratamiento ulterior con uno de los agentes aceptores de ácido mencionados entra también en cuenta cuando en la reacción con tiofosgeno en disolventes orgánicos, agua o ácido mineral diluido se obtienen primera -  
25. mente las sales activas.

Las sales de las isotiocianopiridinas de la fórmula I son sintetizables con ácidos fuertes. Sales con ácidos débiles o diluidos son sintetizables cuando uno de

417715-8



- los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$ , o ambos, llevan un grupo básico o cuando X es  $-N-R_6$ . Los clorhidratos de este subgrupo últimamente nombrado pueden obtenerse también directamente partiendo de compuestos amínicos de la fórmula II, cuando se emplea para la reacción tiofosgeno en disolventes orgánicos, en agua o en ácido clorhídrico diluido.
- 5.

Las aminopiridinas de la fórmula II y sus etapas previas inmediatas, las nitropiridinas, son en parte conocidas o se pueden preparar por métodos conocidos.

10. [Vg]. Gifu Yakka Daigaku 13 34-37 (1963);  
Rocz. Chem. 42, 795-801 (1968);  
Yakugaku Zasshi 78, 1447-1448 (1958);  
J. Chem. Soc. 1948 (1939-1945);  
J. Pharm. Soc. Japan 62, 140-143 (1942);
15. J. Pharm. Soc. Japan 64, N. 7A, 10-11 (1944);  
J. Pharm. Soc. Japan 72, 1017-1020, (1952),  
Pat. brit. 870027  
Chem. Listy, 49, 731-736;  
Collection Czechoslov. Chem. Commun. 20, 1221-6 (1955),
20. J. Pharm. Soc. Japan 71, 786-789 (1951),  
J. Pharm. Soc. Japan 72, 1141-1144 (1952),  
J. Sci. Ind. R.s. (India) 21 B, 483-486 (1962),  
Seifen-Oele-Fette-Wachse 91 (12), 593-595 (1965),  
Ricerca sci. 8 I, 427-429 (1937),
25. Gazz. chim. ital. 69, 86-96 (1939).

EJEMPLO 1

Preparacion de 2-metilmercapto-5-isotiociano-piridina (compuesto 1).

Se disuelven en 200 cc de dioxano 26,2 g de 2-me-

417715



5. tilmercapto-5-amino-piridina bruta obtenida mediante hidrogenación catalítica. Se instala esta solución, a la temperatura del ambiente y en el curso de 20 minutos, en una mezcla de 23,4 g de tiofosgeno y 200 cc de dioxano, con lo que se observa una reacción ligeramente exotérmica. Se agita la solución durante una noche y luego se la deslíe en 1,5 litros de agua con hielo. El precipitado cristalino se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno. El producto final puro funde a 63-65° C.

10.

EJEMPLO 2

Preparación de 2-etilsulfonil-5-isotiociano-piridina (Compuesto 25).

15. Se disuelven en 250 cc de dioxano 30,8 g de 2-etilsulfonil-5-amino-piridina bruta, obtenida mediante hidrogenación catalítica. Se instala esta solución, a la temperatura del ambiente y en el curso de 15 minutos, en una mezcla de tiofosgeno y 300 cc de dioxano. Se agita la solución por una noche y luego se la deslíe en 1,5 litros de agua con hielo. Cromatografiando el precipitado cristalino con cloruro de metileno sobre gel de sílice, se obtiene el producto final puro, de punto de fusión 108-111°C.

20.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-metoxi-5-isotiociano-piridina (Compuesto nº 32).

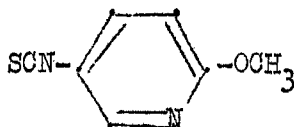
25.

Se disuelven en 200 cc de dioxano 24,8 de 2-metoxi-5-amino-piridina bruta, obtenida mediante hidrogenación catalítica. Se instala esta solución, a la temperatura del ambiente, en una mezcla de 25 g de tiofosgeno y 200 cc de tioxano, con lo cual se observa reacción ligera



417715

5. mente exotérmica. Se agita la solución durante la noche y luego se la deslíe en 1,5 litros de agua con hielo. Se neutraliza en frío con NaOH 2 N y se cromatografía el precipitado cristalino con cloruro de metileno sobre gel de sílice. El producto final puro funde a 58-60° C y tiene la estructura,



10.

EJEMPLO 4

Preparación de 2-n-hexilamino-5-isotiociano-piridina (Com -  
puesto nº 58)

15. a) Se depositan en 600 cc de etanol destilado, anhidro, 101 g de trietilamina y a continuación 50 g de n-hexilamina. En porciones, a la temperatura del ambiente y en el curso de 15 minutos, se deslíen 79 g de 2-cloro-5-nitropiridina. A continuación se calienta la mezcla a temperatura de reflujo, lo que hace que a 60° C entre en solución. Después
20. de 24 horas de agitación a temperatura de reflujo y de enfriamiento consecutivo hasta la temperatura del ambiente, se vierte la solución sobre agua con hielo y se separa por filtración el precipitado resultante. La 2-n-hexilamino-5-nitro-piridina
25. recristalizada de etanol/agua funde a 56-57°C.
- b) Se disuelven en 1000 cc de etanol destilado 99 g de 2-n-hexilamino-5-nitropiridina y, después de añadir 10 g de níquel de Raney, se hidrogena a temperatura desde la



# 417715

del ambiente hasta 40° C. Cuando se ha absorbido 13 % y respectivamente 85 % de hidrógeno, se añaden todavía suplementariamente 10 g y respectivamente 5 g de catalizador de platino sobre carbón (al 5%). Se separan por succión el níquel de Raney y el platino y se descarga el filtrado completamente del etanol. La 2-n-hexilamino-5-aminopiridina resultante es suficientemente pura para la etapa siguiente.

5.

c) A 13-15° C y en el curso de 20 minutos, se añaden a gotas 60 g de la 2-n-hexilamino-5-aminopiridina en 300 cc

10.

de dioxano destilado anhidro a una solución de 42,77 g de tiofosgeno en 400 cc de dioxano. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 10 horas, se la vierte luego en agua con hielo y se ajusta el pH a 8-9 con bicarbonato sódico sólido. Después de filtrar el precipitado, se

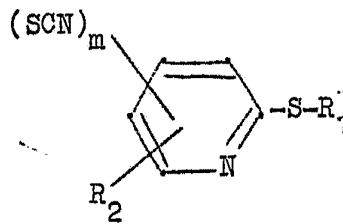
15.

le lava neutramente con agua. La 2-n-hexilamino-5-isotiocianopiridina recristalizada de piridina-agua funde a 53-55° C.

De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguientes,

20.

de la fórmula Ia :



(Ia)

25.

417715




5.

10.

15.

20.

25.

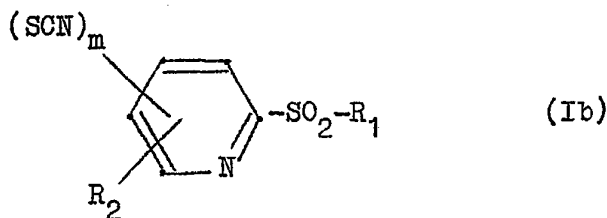
Compues to nº	Posición del grupo SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización
1	5	H	CH <sub>3</sub>	p.f. 63 - 65° C
2	5	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,670
3	3	6-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
4	5	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,666
5	5	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6694
6	5	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6548
7	5	H	sec.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,670
8	5	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	p.f. 70 - 72° C
9	5	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6212
10	5	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6418
11	5	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6371
12	5	H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6215
13	5	H		p.f. 58 - 60° C
14	5	H	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6255
15	5	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6168
16	5	H	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6089
17	5	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6279
18	5	H	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6000
19	5	H	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5883
20	5	H	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	p.f. 42-44° C



417715

Compues to nº	Posición del grupo SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización
21	5	H	n-C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	
22	5	H	n-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	
23	5	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	
24	5	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	

De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 2, pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguientes de la fórmula Ib:



15.

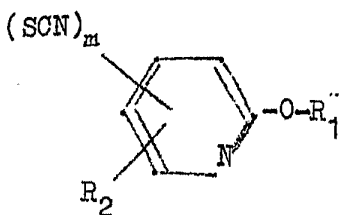
Compues to nº	Posición del grupo SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización
25	5	H	CH <sub>3</sub>	
26	5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.f. 108-111°C
27	5	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
28	5	H	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	
29	5	H	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	
30	5	H	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	p.f. 88-90°C
31	5	H	n-C <sub>14</sub> H <sub>28</sub>	

25.

De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 3 pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguientes de la fórmula Ic :



417715



(Ic)

5.

10.

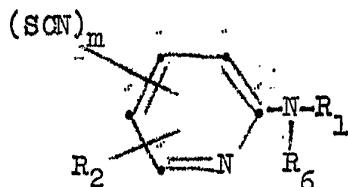
15.

20.

25.

Compues to nº	Posición del grupo po SCN	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización
32	5	H	CH <sub>3</sub>	p.f. 58-60°C
33	3	H	CH <sub>3</sub>	p.f. 38-39°C
34	5	6-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	
35	5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.f. 59-61°C
36	3	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.f. 30-31°C
37	5	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
38	5	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,608
39	5	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,605
40	5	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,666
41	5	H	n-C <sub>6</sub> H <sub>15</sub>	
42	5	H	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	
43	5	H	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	
44	5	H	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	
45	5	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	
46	5	6-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	p.f. 51-53°C
47	5	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p.f. 52-53°C

De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 4, pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguientes de la fórmula Id, de las cuales son obtenibles sales de adición de ácido respectivas.



(Id)



417715

Com - pues- to nº	Posición del gru- po SCN	R <sub>2</sub>	NR <sub>6</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización p.f.
	5	H	-N-H	H	
5.	49	H	-N-H	CH <sub>3</sub>	103 - 105° C
	50	H	-N-H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	100 - 101° C
	51	H	-N-H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	85 - 90° C
	52	H	-N-H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	78 - 81° C
	53	H	-N-H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	43 - 46° C
10.	54	H	-N-H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	59 - 63° C
	55	H	-N-H	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6428
	56	H	-N-H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	54 - 56° C
	57	H	-N-H	iso-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	58 - 63° C
	58	H	-N-H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	53 - 55° C
15.	59	H	-N-H	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	
	60	H	-N-H	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	68 - 71° C
	61	H	-N-H	n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	
	62	H	-N-H	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	70 - 75° C
	63	H	-N-H	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	67 - 69° C
20.	64	H	-N-H	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	73 - 75° C
	65	H	-N-H	n-C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	
	66	H	-N-H	n-C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	62 - 65° C
	67	H	-N-H	n-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	
	68	H	-N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	57 - 61° C
25.	69	H	-N-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	49 - 53° C
	70	H	-N(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.6328
	71	H	-N(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.6125
	72	H	-N(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	



417715


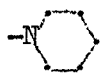
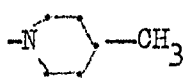
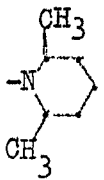
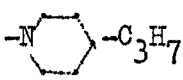
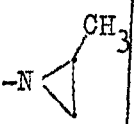
5.

10.

15.






20.

25.

Com- pues- to nº	Posición del gru- po SCN	R <sub>2</sub>	NR <sub>6</sub>	R <sub>1</sub>	Caracterización
73	5	H	-N(n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> )	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5790
74	5	H	-N(n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> )	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	" 1,5625
75	5	H	-N(n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> )	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	" 1,5476
76	5	H	-N(n-C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> )	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	" 1,5434
77	5	H	-N(n-C <sub>12</sub> H <sub>27</sub> )	n-C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	" 1,5358
78	5	H	-N(CH <sub>3</sub> )	n-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	" 1,6427
79	5	H	-NH	ciclopentilo	p.f. 65-67°C
80	5	H	-NH	ciclohexilo	" 98-101°C
81	5	H			" 116-118°C
82	5	H			
83	5	H			
84	5	H			
85	5	H			
86	5	H	-NH	ciclopropilo	
87	5	H	-NH	alilo	
88	5	H	-NCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	
89	5	H			



417715

Com- pues to nº	Posición del gru- po SCN	R <sub>2</sub>	NR <sub>6</sub>	R <sub>1</sub>	Carac- teriza- ción	
5.	90	5	H	-NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	
	91	5	H	"	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	
	92	5	H	"	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	93	5	H	"	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
	94	5	H	"	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	
10.	95	5	H	"	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	96	5	H	"	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	97	5	H	"	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
	98	5	H	"	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	
	99	5	H	"	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	
15.	100	5	H	"	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	
	101	5	H	"	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	
	102	5	H	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - 	
	103	5	H	"	-  -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
	104	3	H	"	-CH <sub>3</sub>	
20.	105	3	H	"	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	
	106	3	H	"	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	
	107	3	H	-NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
	108	3	H	-N(n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> )	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	
	25.	109	5	H	 -CH <sub>2</sub>	- 
110		5	H		- 	



417715

Com- pues- to nº	Posición del gru- po SCN	R <sub>2</sub>	NR <sub>6</sub>	R <sub>1</sub>	Carac- terize- ción
111	5	H			
112	3	H			
113	3	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	

5.

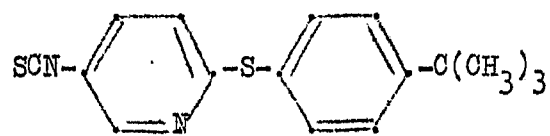
EJEMPLO 5

10. Preparación de 2-(4'-tercibutil-feniltio)-5-isotiocianopiri-  
dina (Compuesto nº 1.19)

Se disuelven en 200 cc de dioxano 25,8 g de 2-(4'-  
-tercibutilfeniltio)-5-amino-piridina bruta, obtenida median-  
te hidrogenación catalítica. Se añade esta solución, durante

15. 10 minutos y a la temperatura del ambiente, a una mezcla de  
12,5 g de tiofosgeno en 200 cc de dioxano, lo que hace que  
la temperatura suba hasta 30°C. Se agita la solución por una  
noche y luego se la deslíe en un litro de agua con hielo. Se  
neutraliza con NaOH 2 N y se purifica el precipitado cris-

20. talino por medio de cromatografía en columna sobre gel de  
sílice, eluyendo con cloruro de metileno. El producto final  
puro funde a 92-93,5°C y tiene la estructura siguiente:



EJEMPLO 6

Preparación de 2-benciltio-5-isotiocianopiridina (Compuesto  
nº 1.19)

a) Se disuelven en 1 litro de dimetilformamida 91,4g

- 9 AGO 1973



417715

- de 2-benciltio-5-nitropiridina y, después de añadir 20 g de níquel de Raney a 20-30°C, se hidrogena hasta el final de la reacción. Se separa el níquel de Raney por succión bajo nitrógeno y se evapora el disolvente en vacío, con lo que
5. se obtiene 2-benciltio-5-amino-piridina, la cual se emplea directamente para la tiosogénación consecutiva.
- b) A una solución de 46,2 g de tiosogéno en 300 cc de dioxano se añaden a gotas, a 25-35°C y durante 20 minutos, 76,7 g de 2-benciltio-5-amino-piridina en 200 cc de
10. dioxano. A continuación se prosigue agitando por 12 horas a la temperatura del ambiente y luego se deslíe la solución en 1 litro de agua con hielo y se separa por succión el precipitado resultante. El producto final, cromatografiado sobre gel de sílice con cloruro de metileno, funde a 58-60°C.
15. EJEMPLO 7  
Preparación de 2-(4'-clorofenilsulfonil)-5-isotiocianopiridina (Compuesto nº 2.3)
- a) En porciones, se añaden a la temperatura del ambiente 53,5 g de 2-(4'-clorofeniltio-5-nitro-piridina a una
20. solución de 500 cc de ácido acético glacial, 48 cc de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 33%) y 4 cc de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Al cabo de 24 horas, se deslíe la solución en 2 litros de agua con hielo, se separa por succión el sedimento precipitado y se le cromatografía con cloruro de metileno sobre gel de sílice. El producto tiene entonces un punto de fusión de 187-189°C y es
25. puro.
- b) Se disuelven en 300 cc de etanol 24,5 g de 2-(4'-clorofenilsulfonil)-5-nitro-piridina y, después de añadir 3 g de níquel de Raney, se hidrogena a temperatura entre 20

417715



5. y 35°C hasta el final de la reacción. Se separa el níquel de Raney por succión bajo nitrógeno y se evapora el disolvente en vacío. Se obtiene así 2-(4'-clorofenilsulfonil)-5-amino-piridina, que se utiliza en estado bruto para la elaboración ulterior.

10. c) A una solución de 6,6 g de tiofosgeno en 100 cc de dioxano, se añade a gotas, a la temperatura del ambiente y en el curso de 10 minutos, una solución de 14 g de 2-(4'-clorofenilsulfonil)-5-amino-piridina y a continuación se agita a la misma temperatura por 12 horas todavía. Luego se deslíe la solución en 500 cc de agua con hielo, se filtra por succión y se cromatografía con cloruro de metileno sobre gel de sílice. El producto final tiene un punto de fusión de 163-165°C.

15.

#### EJEMPLO 8

##### Preparación de 2-fenoxi-5-isotiocianopiridina (Comp.nº 3.1)

20. Se disuelven en 200 cc de dioxano 18,6 g de 2-fenoxi-5-amino-piridina bruta, obtenida por hidrogenación catalítica. Se añade esta solución, a gotas, en el curso de 15 minutos y a la temperatura del ambiente, a una mezcla de 12,5 g de tiofosgeno en 200 cc de dioxano. Se agita la solución por una noche y luego se la deslíe en 1 litro de agua con hielo. Se neutraliza con NaOH 2 N, se cromatografía el precipitado cristalino sobre gel de sílice y se eluye con 25. cloruro de metileno. El producto final puro que así se obtiene funde a 42-43°C.

#### EJEMPLO 9

Preparación de 2-(4'-metoxianilino)-5-isotiocianopiridina (Compuesto nº 4.40)

417715<sup>9</sup>



- a) Se depositan 24,62 g de para-anisidina en 300 cc de etanol anhidro, destilado y a continuación se añaden despacio, a gotas, 20,2 g de trietilamina.
- Se calienta la mezcla hasta 60°C y a esta temperatura se deslían en ella, por porciones, 31,7 g de 2-cloro-5-nitropiridina. Luego se agita durante 90 minutos a temperatura de reflujo. Después del enfriamiento de la solución hasta la temperatura del ambiente, se la vierte en agua con hielo, se separa por filtración el precipitado y se le lava bien con agua. La 2-(4'-metoxianilino)-5-nitropiridina recristalizada de etanol/agua funde a 155-157°C.
- b) Se disuelven en 550 cc de etanol destilado 62,4g de 2-(4'-metoxianilino)-5-nitropiridina y, después de añadir 5 g de níquel de Raney, se hidrogena a temperatura desde la del ambiente hasta 35°C. Cuando se ha absorbido el 33% de hidrógeno, se añaden otros 6 g de níquel de Raney. Luego se separa por succión el catalizador de níquel de Raney y se descarga del filtrado el etanol por completo. La 2-(4'-metoxianilino)-5-aminopiridina resultante es suficientemente pura para la etapa siguiente.
- c) Se añaden a gotas, a 15°C y en el curso de 15 minutos, 50 g de 2-(4'-metoxianilino)-5-aminopiridina en 300 cc de dioxano anhidro, destilado, a una solución de 26,8 g de tiofosgeno en 200 cc de dioxano.
- A continuación se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 15 horas. Luego se la vierte en agua con hielo y se la ajusta a pH 8 con bicarbonato sódico sólido. Se separa el precipitado por filtración y se le lava neutramente con agua.

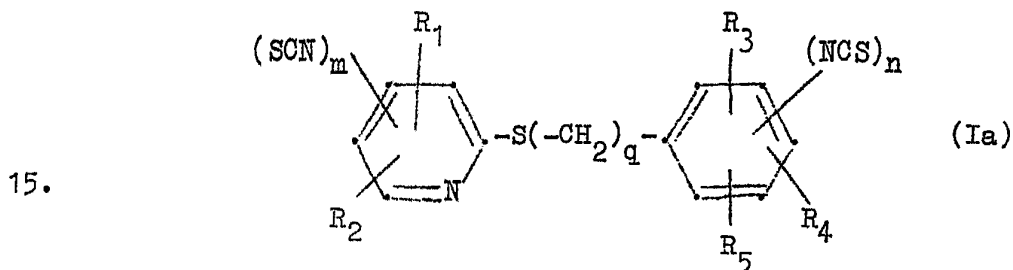
417715



5. Se disuelve en cloruro de metileno la materia sólida, se lava con agua la fase orgánica y se la seca con sulfato de magnesio. Después de concentrar la solución en el evaporador giratorio, se purifica el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluente.

Ia 2-(4'-metoxianilino)-5-isotiocianopiridina así obtenida funde a 137-139°C.

10. De la misma manera que se ha descrito en los Ejemplos 5 y 6 pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguientes, de la fórmula Ia:



Com- pues to nº	Compuesto	Datos físicos
20.	1.1 2-feniltio-5-isotiociano-piridina	p.f. 52-54°C
	1.2 6-feniltio-3-isotiociano-piridina	" 82-84°C
	1.3 4-(4'-isotiocianofeniltio)-piridina	" 70-72°C
	1.4 2-(4'-metilfeniltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 63-67°C
25.	1.5 2-(3'-metilfeniltio)-5-isotiociano-pi ridina	$n_D^{25}$ 1,668
	1.6 2-(4'-metilfeniltio)-3-isotiociano-pi ridina	p.f. 66-67°C
	1.7 2-(2'-isopropilfeniltio)-5-isotiociano	

417715<sup>9</sup> 150 1970



Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
	-piridina	p.f. 38-40°C
5.	1.8 2-(2'-isopropilfeniltio)-3-isotiociano -piridina	" 60-62°C
	1.9 2-(4'-tercibutilfeniltio)-5-isotiocia- no-piridina	" 92-93,5°C
	1.10 2-(4'-fluorofeniltio)-5-isotiociano-pi ridina	
10.	1.11 2-(4'-clorofeniltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 60-61,5°C
	1.12 2-(4'-clorofeniltio)-3-isotiociano-pi ridina	" 59-60°C
	1.13 4-(2'-isotiocianofeniltio)-piridina	" 85-87°C
15.	1.14 2-(4'-bromofeniltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 65-67°C
	1.15 2-(4'-isotiocianofenil)-5-nitro-piridi na	" 140-141°C
	1.16 2-(2',5'-dimetilfeniltio)-5-isotiocia- no-piridina	
20.	1.17 2-(2,3-dimetilfeniltio)-5-isotiociano- -piridina	" 41-42°C
	1.18 2-(2,5-diclorofeniltio)-5-isotiociano- -piridina	" 71-73°C
25.	1.19 2-benciltio-5-isotiociano-piridina	" 58-60°C
	1.20 2-benciltio-3-isotiociano-piridina	" 36-37°C
	1.21 3-isotiociano-4-benciltio-piridina	
	1.22 2-(4'-metilbenciltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 54-56°C



417715

Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
	1.23 2-(4'-isotiocianobenciltio)-4-metil-pi- ridina	
5.	1.24 2-(4'-metoxibenciltio)-5-isotiociano- -piridina	p.f. 58-60°C
	1.25 2-(4'-fluorobenciltio)-5-isotiociano- -piridina	" 62-64°C
10.	1.26 2-(2'-fluorobenciltio)-5-isotiociano- -piridina	
	1.27 2-(4'-fluorobenciltio)-3-isotiociano- -piridina	
	1.28 2-(4'-fluorobenciltio)-3-isotiociano- -6-metoxi-piridina	
15.	1.29 2-(4'-fluorobenciltio)-3-isotiociano- -6-metoxi-piridina	
	1.30 2-(4'-fluorobenciltio)-5-isotiociano- -6-metoxi-piridina	
20.	1.31 2,6-di-(4'-fluorobenciltio)-5-isotiocia- no-piridina	
	1.32 2-(4'-clorobenciltio)-5-isotiociano-pi- ridina	p.f. 60-62°C
	1.33 2-(4'-clorobenciltio)-5-isotiociano-6- -metoxi-piridina	
25.	1.34 2-(4'-clorobenciltio)-3-isotiociano-6- -metoxi-piridina	
	1.35 2-(4'-clorobenciltio)-5-isotiociano-6- -dietilamino-piridina	
	1.36 2-(4'-metoxicarbonilaminofeniltio)-iso	



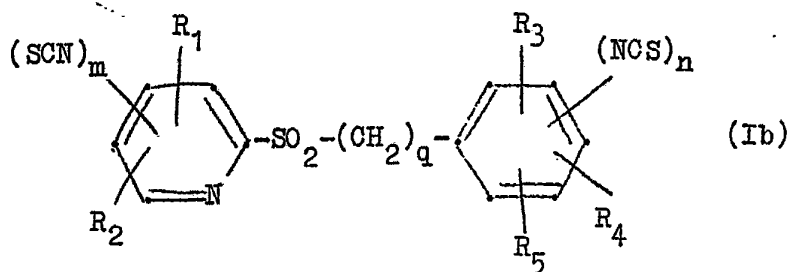
417715

Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
	tiociano-piridina	p.f. 119-121°C
5.	1.37 2-(2'-clorobenciltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 74-76°C
	1.38 2-(4'-bromobenciltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 70-72°C
	1.39 2-(4'-benciltiobenciltio)-5-isotiocia no-piridina	
10.	1.40 2-(2',4'-diclorobenciltio)-5-isotiocia no-piridina	" 103-105°C
	1.41 2-(2'-feniletiltio)-5-isotiociano-piri dina	$n_D^{25}$ 1,666
15.	1.42 2-(1'-feniletiltio)-5-isotiociano-piri dina	
	1.43 2-(3'-fenilpropiltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 1,668
	1.44 2-(6'-fenilhexiltio)-5-isotiociano-pi ridina	" 1,641

20.

De la misma manera que se ha descrito en el Ejem-  
plo 7 pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguientes,  
de la fórmula Ib:

25.

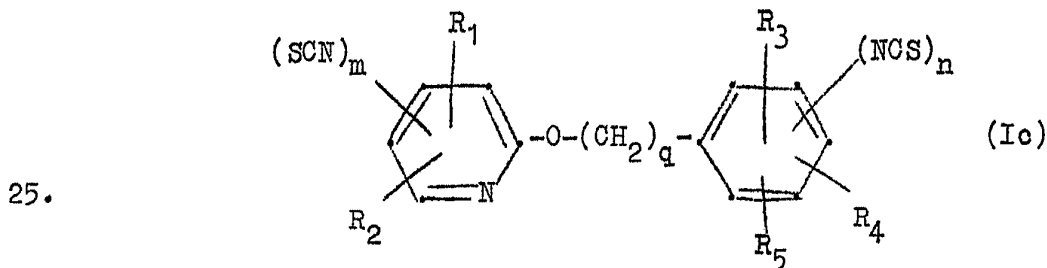


417715



Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
5. 2.1	2-(4'-metilfenilsulfonyl)-5-isotiocia no-piridina	p.f. 150-152°C
2.2	2-(4'-tercibutilfenilsulfonyl)-5-iso tiociano-piridina	" 111-113°C
2.3	2-(4'-clorofenilsulfonyl)-5-isotiocia no-piridina	" 163-165°C
10. 2.4	2-bencilsulfonyl-5-isotiociano-piridi na	" 141-143°C
2.5	2-(4'-fluorobencilsulfonyl)-5-isotio- ciano-piridina	" 165-167°C
2.6	2-(4'-clorobencilsulfonyl)-5-isotio- ciano-piridina	" 171-173°C
15. 2.7	2-(4'-bromofenilsulfonyl)-5-isotiocia no-piridina	" 179-181°C
2.8	5-isotiociano-piridina	" 140-142°C

20. De la misma manera que se ha descrito en el Ejem-  
plo 8, pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguien-  
tes, de la fórmula Ic:



417715



Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
	3.1 2-fenoxi-5-isotiociano-piridina	p.f. 42-43°C
	3.2 2-fenoxi-3-isotiociano-piridina	" 71,5-73°C
5.	3.3 4-(4'-isotiocianofenoxi)-piridina	" 51-53°C
	3.4 2-(4'-metilfenoxi)-5-isotiociano-piri- dina	" 63-65°C
	3.5 2-(4'-isotiocianofenoxi)-4-metil-piri- dina	
10.	3.6 2-(3'-metoxifenoxi)-5-isotiociano-piri- dina	" 57-59°C
	3.7 2-(4'-metoxifenoxi)-5-isotiociano-piri- dina	" 66-68°C
	3.8 2-(2'-metoxifenoxi)-5-isotiociano-piri- dina	" 51-53°C
15.	3.9 2-(4'-metoxifenoxi)-3-isotiociano-piri- dina	" 80-82°C
	3.10 2-(3'-metoxifenoxi)-3-isotiociano-piri- dina	" 53-55°C
20.	3.11 2-(4'-etilfenoxi)-5-isotiociano-piridi- na	n <sub>D</sub> <sup>25</sup> 1,648
	3.12 2-(3'-trifluorometilfenoxi)-3-isotio- ciano-piridina	p.f. 64-66°C
	3.13 2-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-isotio- ciano-piridina	n <sub>D</sub> <sup>25</sup> 1,605
25.	3.14 2-(4'-fluorofenoxi)-5-isotiociano-piri- dina	p.f. 83-85°C
	3.15 2-(4'-isotiocianofenoxi)-6-cloro-piri- dina	



417715

Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
	3.16 2-(4'-clorofenoxi)-5-isotiociano-piri- dina	p.f. 62-64°C
5.	3.17 2-(3'-clorofenoxi)-5-isotiociano-piri- dina	$n_D^{25}$ 1,678
	3.18 2-(4'-isotiocianofenoxi)-5-nitro-piri- dina	p.f. 125-127°C
10.	3.19 2-(4'-isotiocianofenoxi)-6-dietilami- no-piridina	
	3.20 2-(4'-dietilaminofenoxi)-5-isotiocia- no-piridina	
	3.21 2-(4'-acetamidofenoxi)-5-isotiociano- piridina	p.f. 123-125°C
15.	3.22 2-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-isotiociano- piridina	$n_D^{25}$ 1,670
	3.23 2-(2',4'-diclorofenoxi)-5-isotiociano- piridina	p.f. 51-53°C
20.	3.24 2-(2'-metoxi-4'-metilfenoxi)-5-isotio- ciano-piridina	" 57-58°C
	3.25 2-(2',6'-dicloro-4-isotiocianofenoxi)- piridina	
	3.26 2-(3',4',5'-triclorofenoxi)-5-isotio- ciano-piridina	" 127-129°C
25.	3.27 2-benciloxi-5-isotiociano-piridina	" 76-78°C
	3.28 2-(4'-isotiocianobenciloxi)-piridina	" 110-112°C
	3.29 2-(4'-fluorobenciloxi)-5-isotiociano- piridina	" 118-120°C
	3.30 2-(4'-fluorobenciloxi)-3-isotiociano-	

417715

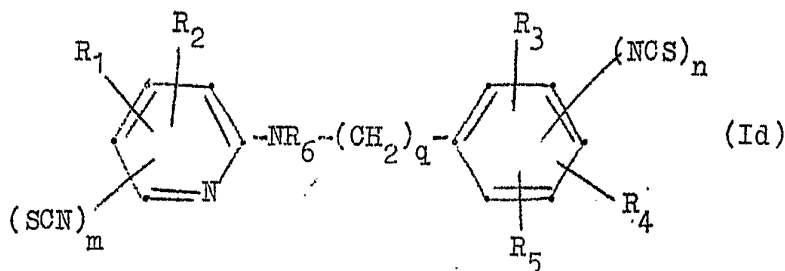


Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
5.	3.31 -piridina 3-isotiociano-4-(4'-fluorobenciloxi)- -piridina	
	3.32 2-(2'-fluorobenciloxi)-5-isotiociano- -piridina	p.f. 54-56°C
	3.33 2-(4'-clorobenciloxi)-5-isotiociano- -piridina	" 133-135°C
10.	3.34 2-(4'-bromobenciloxi)-5-isotiociano- -piridina	" 146-148°C
	3.35 2-(4'-metilbenciloxi)-5-isotiociano- -piridina	" 95-98°C
15.	3.36 2-(2'-feniletoksi)-5-isotiociano-piri- dina	" 110-114°C
	3.37 2-(3'-fenilpropoxi)-5-isotiociano-pi- ridina	" 72-76°C
	3.38 2-benciloxi-5-isotiociano-6-metoxi- -piridina	
20.	3.39 2-benciloxi-5-isotiociano-6-dietilami- no-piridina	

De la misma manera que se ha descrito en el Ejem-  
plo 9, pueden prepararse las isotiocianopiridinas siguien-  
tes, de la fórmula general Id, de las que cabe obtener las  
25. respectivas sales de adición de ácido.

417715

- 9.13.1977



5.

10.

15.

20.

25.

Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
4.1	2-anilino-5-isotiociano-piridina	p.f. 108-111°C
4.2	2-(4'-fluoroanilino)-5-isotiociano-pi- ridina	" 150-154°C
4.3	2-(4'-cloroanilino)-5-isotiociano-pi- ridina	" 118-121°C
4.4	2-(4'-bromoanilino)-5-isotiociano-pi- ridina	" 110-113°C
4.5	2-(4'-yodoanilino)-5-isotiociano-piri- dina	
4.6	2-(4'-metilanilino)-5-isotiociano-pi- ridina	" 136-138°C
4.7	2-(2',4'-difluoroanilino)-5-isotiocia- no-piridina	
4.8	2-(3',4'-dicloroanilino)-5-isotiocia- no-piridina	
4.9	2-(4'-trifluorometilanilino)-5-isotio- ciano-piridina	
4.10	2-(3'-trifluorometilanilino)-5-isotio- ciano-piridina	
4.11	2-(4'-etoxianilino)-5-isotiociano-pi- ridina	p.f. 135-136°C
4.12	2-(4'-butoxianilino)-5-isotiociano-pi-	

417715



Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
	ridina	p.f.104-107°C
5.	4.13 2-(4'-cianoanilino)-5-isotiociano-pi ridina	
	4.14 2-(4'-hidroxianilino)-5-isotiociano- -piridina	" 110-112°C
	4.15 2-(4'-dimetilaminoanilino)-5-isotio- ciano-piridina	" 149-150°C
10.	4.16 2-(4'-metoxycarbonilaminoanilino)-5- -isotiociano-piridina	
	4.17 2-(4'-aliloxycarbonilaminoanilino)-5- -isotiociano-piridina	
	4.18 2- $\overline{N}$ -(4'-fluorobencil)-amino-5-iso tiociano-piridina	
15.	4.19 2- $\overline{N}$ -(4'-clorobencil)-amino-5-isotio ciano-piridina	p.f.132-133°C
	4.20 2- $\overline{N}$ -(2'-clorobencil)-amino-5-isotio ciano-piridina	" 82-85°C
20.	4.21 2- $\overline{N}$ -(4'-bromobencil)-amino-5-isotio ciano-piridina	
	4.22 2-(N-bencilamino)-5-isotiociano-piri dina	
25.	4.23 2- $\overline{N}$ -(2'-feniletíl)-amino-5-isotiocia no-piridina	
	4.24 2- $\overline{N}$ -(3',4'-dimetilbencil)-amino-5- -isotiociano-piridina	
	4.25 2-(4'-fenoxianilino)-5-isotiociano-pi ridina	p.f.102-104°C

417715



Com- pues- to nº	Compuesto	Datos físicos
5.	4.26 2-(4'-fenil <span>anilino</span> )-5-isotiociano-pi ridina	p.f. 175-179°C
	4.27 2-(4'-isotiociano <span>anilino</span> )-5-nitro-pi ridina	" 179-181°C
	4.28 2-(4'-isotiociano <span>anilino</span> )-3-nitro-pi ridina	
10.	4.29 2-(4'-isotiociano <span>anilino</span> )-6-cloro-piri dina	
	4.30 2-(4'-metil-N-acetil <span>anilino</span> )-5-isotio ciano-piridina	
	4.31 2-(3'-isotiociano <span>anilino</span> )-5-nitro-pi ridina	
15.	4.32 2-(4'-isotiociano <span>anilino</span> )-piridina	
	4.33 4-(4'-isotiociano <span>anilino</span> )-piridina	
	4.34 2-(3'-isotiociano <span>anilino</span> )-piridina	
	4.35 2-(4'-acetilamino <span>anilino</span> )-5-isotiocia no-piridina	
20.	4.36 2-(4'-metil <span>anilino</span> )-5-isotiociano-6- -metoxi-piridina	
	4.7 2-N-(4'-clorobencil)-amino-5-isotio ciano-6-metoxi-piridina	
25.	4.38 2-(4'-isotiociano <span>anilino</span> )-4-metil-pi ridina	
	4.39 2-(4'-metil <span>anilino</span> )-5-isotiociano-6- -dietilamino-piridina	
	4.40 2-(4'-metoxi <span>anilino</span> )-5-isotiociano-pi ridina	p.f. 137-139°C

417715



Ensayos en ratones atacados por Hymenolepis nana.-

5. Por medio de una sonda gástrica se administraron las materias activas, en forma de una suspensión, a ratones blancos que estaban infestados de Hymenolepis nana. Para cada ensayo se emplearon 5 animales. A cada animal se administraron las materias activas una vez al día durante 3 días consecutivos. Al octavo día de haberse empezado el tratamiento, se sacrificaron los animales y se procedió a la autopsia.

10. La evaluación se realizó, después de la disección de los animales de ensayo, por recuento de los platelmintos que se hallaban en el intestino. Sirvieron de testigos ratones no tratados, infectados al mismo tiempo y de la misma manera.

15. Los agentes fueron soportados por los ratones sin síntomas.

Ensayos en ratones atacados por oxiuros de ratón.-

20. Por medio de sonda gástrica se administraron las materias activas, en forma de una suspensión, a ratones blancos que estaban infestados de oxiuros de ratón. Para cada ensayo se emplearon 5 ratones. A cada animal se administraron las materias activas una vez al día durante 3 días consecutivos. Al octavo día de haberse empezado el tratamiento, se sacrificaron los animales y se les hizo la autopsia.

25. La evaluación se efectuó, después de la disección de los animales de ensayo, por recuento de los oxiuros de ratón que se hallaban en el intestino. Sirvieron de testigos ratones no tratados, infectados de la misma manera.

417715-9



Ensayos en ratones atacados por Nematospiroides dubius.-

Por medio de sonda gástrica se administraron las materias activas, en forma de una suspensión, a ratones blancos que estaban infestados de Nematospiroides dubius.

5. Para cada ensayo se emplearon 5 animales. A cada animal se administraron las materias activas una vez al día durante 3 días consecutivos. Al octavo día de haber empezado el tratamiento, se sacrificaron los animales y se hizo la autopsia.

10. La evaluación se efectuó, después de la disección de los animales de ensayo, por recuento de los nemátodos que se hallaban en el intestino. Sirvieron de testigos ratones infectados al mismo tiempo y de la misma manera, pero no tratados. Los agentes fueron soportados sin síntomas por los ratones.

15. Comprobación de la acción antihelmíntica en las gallinas infestadas con Ascaridia galli.-

20. Se infestaron con huevos de Ascaridia galli (ascárides) unos polluelos de 1 a 3 días de edad. Para cada ensayo se utilizaron grupos de 5 polluelos cada uno. A las 4 ó 5 semanas de la infestación, se administraron a los animales las materias activas en una toma diaria durante 3 días consecutivos. Sirvieron de testigos gallinas infestadas que no se trataron.

Evaluación:

25. Se determinó diariamente para cada grupo de ensayo el número de Ascaridia galli expulsados en el curso de 5 días después de la primera administración de substancia activa y asimismo se contó el número de vermes que en el quinto día del ensayo se hallaron todavía en el intestino al

417715

9 AUG 1972



efectuarse la disección. Se determinó además el número de gallinas libres de vermes.

Ensayo en ratas infestadas con Fasciolea hepatica.

5. Se infestaron con distomas hepáticos (Fasciola hepática) unas ratas blancas de laboratorio. Transcurrido el tiempo de incubación, se demostró la infestación de las ratas por los distomas hepáticos mediante tres análisis de las heces independientes uno de otro.

10. Para cada ensayo, dos de las ratas atacadas se trataron una vez al día durante tres días consecutivos con la materia activa, que se aplicó en forma de una suspensión valiéndose de la sonda gástrica. En las semanas tercera a quinta después de la administración de la materia activa se efectuó una vez por semana un análisis de las heces para determinar el contenido de distomas hepáticos en el hígado. Al final de la quinta semana después del principio de la prueba, se sacrificaron los animales de experimentación y se investigó el número de distomas hepáticos todavía existentes.

20. Con los ensayos que ahora siguen se pone de relieve la actividad de las isotiocianopiridinas conformes a este invento en el aspecto de la defoliación y la desecación.

25. Las materias activas se aplican a plantas de algodón de unos 20 cm de altura, poco antes de la aparición de la tercera hoja, bien a) como suspensión acuosa al 0,5 % (obtenida a partir de un concentrado de emulsión al 25%), bien b) como concentrado de polvos al 10 %. Se trata siempre tan solo la superficie foliar y el pecíolo de las cotiledóneas. Se mantienen luego las plantas en el invernadero, a temperatura de 24 a 26° y con 45 a 60 % de humedad relativa

417715



del aire. El ensayo se evalúa al cabo de 10 días.

5. Los ejemplos que siguen describen como se componen preparaciones a base de materias activas antihelmínticas y apropiadas como aditivos para los piensos. En estos ejemplos las partes deben entenderse como partes en peso.

Granulado de envoltura.-

Composición :

10. 25 partes de una materia activa según el invento,  
45,0 partes de celulosa microcristalina,  
2,5 partes de ácido silícico muy disperso,  
7,5 partes de talco y  
20,0 partes de acetato de polivinilo.

15. En una solución del acetato de polivinilo en mezcla de acetona-acetato de etilo (1:1) se introducen consecutivamente la materia activa, el talco y alrededor de 90% de la porción de ácido silícico y se mixtura todo ello, en una mezcladora de planeta, con la porción de celulosa microcristalina, depositada previamente. A continuación se añade a la mezcla el resto de la porción de ácido silícico
20. y se amasa hasta granulabilidad. Se pasa luego la masa a un granulador oscilador, donde se la granula hasta el tamaño deseado de partículas. El granulado resultante se seca y se vuelve a granular en un granulador hasta un tamaño de partículas de 30 a 300 micras.

25. Polvo dispersable.-

Para preparar polvos dispersables al 50 % se emplean:

- a) 50 partes de una materia activa conforme al invento,  
1 parte de un polietilen-oxipropilenglicol de peso

417715



- molecular 2000 aproximadamente (Pluronic L 61),  
5 partes de la sal amoniaca de un condensado de formaldehido-fenol-ácido naftalinsulfónico sulfonado (Irgatan AGL) y
5. 44 partes de caolín;
- b) 50 partes de una materia activa según el invento,  
1 parte de un polietilen-oxipropilenglicol de peso molecular 8000 aproximadamente (Pluronic F 68),  
0,5 partes de sulfonato sódico de lignina y
10. 48,5 partes de silicato sódico.

Se mezclan las materias activas indicadas con las materias de vehículo y los agentes de distribución y se muele finamente. El polvo resultante puede combinarse con agentes líquidos o pastosos para piensos y administrarse a los animales domésticos y los animales útiles.

Pasta:

Para preparar una pasta al 40% se emplean las materias siguientes :

- 40 partes de materia activa según el invento,
20. 2,5 partes de sulfonato sódico de lignina,  
0,3 partes de benzoato sódico,  
10 partes de éter polioxi-etilenoalquílico y  
47,2 partes de agua destilada.

Se mezclan íntimamente la materia activa y los agentes de distribución. La pasta así obtenida se combina, para la administración a los animales domésticos y útiles, con agentes líquidos o pastosos para pienso.

Comprimidos para suplemento de piensos.-

Para preparar comprimidos al 35% para suplemento

417715



de los piensos se emplean las materias activas siguientes:

- 35 partes de materia activa según el invento,
- 15 partes de melaza,
- 5 partes de polvo de regaliz,
- 5. 25 partes de harina de forraje seca y
- 20 partes de salvado molido.

Se mezclan la materia activa y los agentes de distribución y se moldea la mezcla en una prensa para preparados de pienso, formando comprimidos. El concentrado para suplemento de piensos que así se obtiene se administra a los animales domésticos y útiles mezclado con el pienso.

Concentrado emulgible.-

Mediante mixturación de :

- 2 partes de materia activa según el invento,
- 15. 2 partes de un polietilen-oxipropilen-glicol de peso molecular 3000 aproximadamente (Pluronic L 64) y
- 96 partes de acetona,

se obtiene un concentrado emulgible, que puede diluirse con agua para formar emulsiones de cualquier concentración que se desee y administrarse como bebida, por ejemplo, a los animales domésticos y a los útiles.

Formulación oleosa.-

En un molino apropiado se muelen lo más finamente posible

- 25. 40 partes de materia activa según el invento y a continuación, en una calandria por ejemplo, se mezclan con
- 60 partes de aceite de aráquida(aceite de cacahuete).

Estas pastas oleosas pueden administrarse a los animales por vía oral.



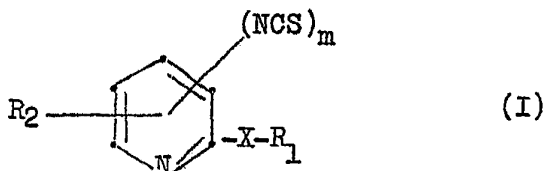
N O T A

Descrito el objeto del presente invento,  
se declaran nuevas y de propia invención las siguientes  
reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de paten-  
tes suizas núms. 11886/72 del 10 de agosto de 1972 y  
11887/72 del 10 de agosto de 1972.

5.

1. Procedimiento para la preparación de  
isotiocianopiridinas de la fórmula general I

10.



donde

15.

R<sub>1</sub>

significa hidrógeno, un radical alquílico o  
alquénico de 1 a 17 átomos de carbono,  
lineal o ramificado, que puede estar substi-  
tuido por halógeno, hidroxilo, alcoxilo infe-  
rior, fenoxilo, alquiltio inferior, alquilamino  
inferior, dialquilamino inferior, cicloalquilo  
de 3 a 6 átomos de carbono, alcanóilo de 1 a  
6 átomos de carbono o un radical benzóilico  
(eventualmente substituido por alquilo infe-  
rior, halógeno, trifluorometilo o nitro); un  
radical de cicloalquilo o cicloalqueno mo-  
nocíclico, bicíclico o tricíclico con 3 a 10  
átomos de carbono en la estructura cíclica,  
eventualmente substituido de 1 hasta 2 veces

20.

25.

ME

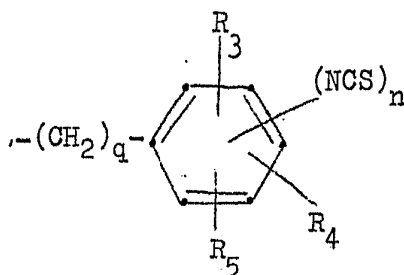
417715



= 59 =

por alquilo inferior (en el caso de los radicales bicíclicos y tricíclicos, estos pueden también estar ligados por medio de un grupo metilénico al grupo X) o un radical de la fórmula

5.



10.

donde

$R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrógeno, alquilo lineal o ramificado con 5 átomos de carbono a lo sumo, fenilo, bencilo, dialquilamino con 4 átomos de carbono a lo sumo, alcóxicarbonilo, mono o di-alquilcarbamoilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcancóilo con 2 a 5 átomos de carbono, halógeno, nitro, alcóxilo o alquiltio de 4 átomos de carbono a lo sumo, halogenalquilo, ciano, hidroxilo, ariloxilo (eventualmente, substituido), ariltio o arilamino o radicales, eventualmente substituidos, de aralcoxilo, aralquiltio o aralquilamino con 3 átomos de carbono a lo sumo en la cadena alquílica;

15.

20.

25.

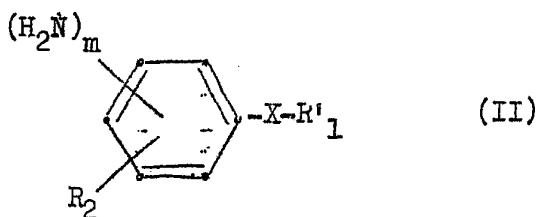
$q$  significa 0 a 6;

X significa oxígeno, azufre, sulfonilo

*ME*



- (-SO<sub>2</sub>-) o el grupo  $\overset{|}{N}-R_6$ , en el que R<sub>6</sub> representa hidrógeno, un radical alquílico o alquénílico con 1 a 15 átomos de carbono, un radical de dimetilamino- o dietilamino-alquilo inferior, un radical de carbonilo-alcoxilo inferior, un radical de alcanóilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno y el sustituyente R<sub>1</sub>, un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 6 átomos de carbono, el cual puede contener todavía oxígeno, azufre, nitrógeno o el grupo  $\overset{|}{N}-R_7$ , donde
5. R<sub>7</sub> significa hidrógeno, metilo o etilo;
10. R<sub>2</sub> representa hidrógeno o halógeno;
- y cada uno de los símbolos
15. m y n significa 1, mientras que el otro es 0, con inclusión de las sales de adición de ácido y las cuaternarias atóxicas para los animales de sangre caliente y que constituyen la materia activa en la composición de agentes antihelmínticos y agentes para la defoliación y desecación, caracterizado en que aminopiridinas de la
20. fórmula II



donde

R<sub>2</sub> y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

*ME*

417715

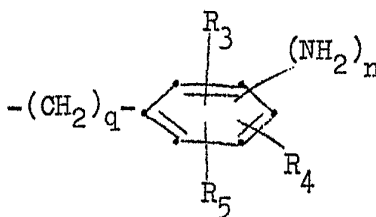


= 61 =

mientras que

5.  $R'_1$  significa hidrógeno, un radical alquílico o alquénico con 1 a 17 átomos de carbono, lineal o ramificado y que puede estar sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, fenoxilo, alquiltio inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 6 átomos de carbono
10. o un radical benzóico (eventualmente sustituido por alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo o nitro), un radical cicloalquílico o cicloalquénico de 3 a 10 átomos de carbono en la estructura cíclica, monocíclico, bicíclico o tricíclico y
15. eventualmente sustituido de 1 a 2 veces por alquilo inferior (en el caso de los radicales bicíclicos y tricíclicos, éstos pueden también estar ligados al grupo X por medio de un grupo metilénico), o un
20. radical de la fórmula

25.



en la que

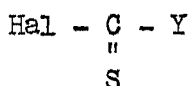
*MG*  
 $q, R_3, R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que



se les ha asignado en la fórmula I;  
y siempre uno de los símbolos

m y n significa 1, mientras el otro es 0,

- 5. a) se hacen reaccionar con un derivado de ácido tiocarbónico de la fórmula



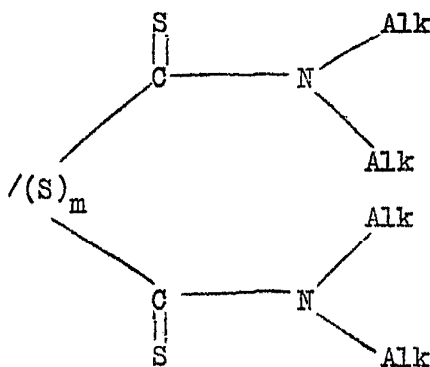
donde

- 10. Hal significa cloro o bromo e
- Y significa cloro, bromo o un grupo dialquilamínico;

o bien

- b) se hacen reaccionar con un sulfuro de la fórmula

15.



20.

donde

Alk significa un radical alquílico inferior de 4 átomos de carbono a lo sumo,

25.

y

- c) con ésteres bis-(trigalogenalquílicos) de ácido pentatio-dipercarbónico;

*MCE*

o bien



- d) con fosgeno y pentasulfuro de fósforo en un disolvente o diluyente inerte para los participantes de la reacción;
- o bien
5. e) se convierten con isotiocianato de benzofilo en la respectiva tiourea y se descompone ésta termicamente en presencia de un disolvente inerte para los participantes de la reacción, de preferencia, en un hidrocarburo aromático o un halohidrocarburo, o en presencia de ácidos o anhídrido de ácido;
10. o bien
- f) se convierten, con sulfuro de carbono en presencia de una base inorgánica o de una amina, en las respectivas sales de ácido ditiocarbámico y luego se deshidrosulfuran éstas;
15. o bien
- g) se hacen reaccionar con sulfuro de carbono en presencia de carbodiimidas y de una amina terciaria;
20. o bien
- h) se hacen reaccionar con sulfocianuro amónico en presencia de ácido clorhídrico gaseoso.
- y, si se quiere, se convierten los compuestos obtenidos en sus sales atóxicas de adición de ácido o cuaternarias.
- 25.

2. Procedimiento para la preparación de isotiocianopiridinas.

*me*

= 64 =

417715



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 64 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de agosto de 1973

p.a. JAIME ISERN

p. p.

Firmado: FELIPE PRIETO

*ME*