



v PATENTE DE INVENCION

Le A 14 627-Sp.

Int. Cl.: <u>C07D/A61K</u>

Memoria Descriptiva **418887**
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE
1-(4-FENOXI-FENIL)-1,3,5-TRIAFINA.

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente
en, Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

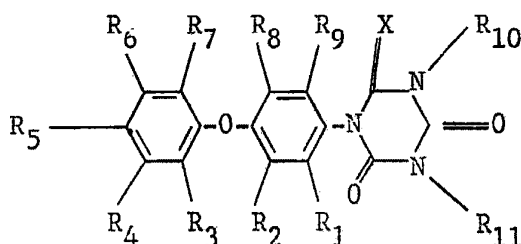
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de 1-(4-fenoxifenil)-1,3,5-triacina, útiles como medicamentos contra protozoos, particularmente como coccidiostáticos.

Ya se dio a conocer que 2-fenil-(2-bencil)-



1,2,4-triacino-3,5-(2H,4H)-dionas tienen un efecto cocci-
diostático en el caso de coccidiosis de aves [véanse al
respecto: Patentes norteamericanas No. 768.191, 768.192,
129.139 (Pfizer Inc.)].

5. Se ha encontrado que tienen un efecto contra
coccidiosis no solamente de aves, sino también de mamife-
ros, los nuevos derivados de 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-
triacina de la fórmula I

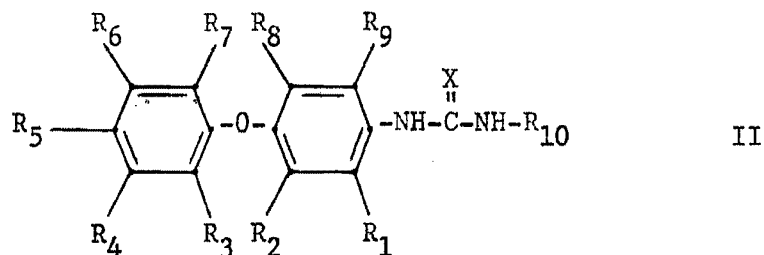


10. en la cual $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 , que pue-
den ser iguales o distintos, representan hidrógeno, un
radical alquilo lineal o ramificado, halogenoalquilo, ha-
lógeno, nitro, ciano, amino, acilamino, alcoxicarbonil-
amino, oxicarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, al-
quilarcarbonilo, alquilsulfonilo o aminosulfonilo, R_{10} re-
15. presenta hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramifica-
do, cicloalquilo, halogenoalquilo, alcoxialquilo, alque-
nilo, alquinilo, alcoxicarbonilo, tioalcoxicarbonilo, al-
coxi, dialquilamino, un radical polimetilenimino que even-
20. tualmente esta interrumpido en la cadena por un heteroát-
mo, un radical bencilo eventualmente sustituido o un ra-
dical arilo eventualmente sustituido, R_{11} representa hi-
drógeno o el radical A, significando A alquilo, y X re-
presenta oxígeno o azufre.

25. Además, se ha encontrado que se obtienen las



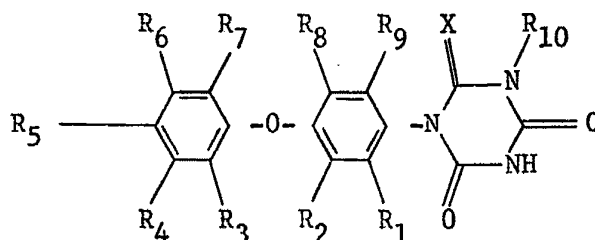
1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triacino-2,4,6-(1H,3H,5H)-trionas de la fórmula I, de tal manera que compuestos de la fórmula II



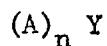
5. en la cual $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y X tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con un isocianato de carbonilo sustituido de la fórmula III



10. en la cual R_{12} representa un átomo de halogeno, un grupo alcoxi o un grupo ariloxi, y los derivados de 1,3,5-triacina sustituidos formados en esta reacción de la fórmula IV



15. en la cual $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y X tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar eventualmente con un compuesto

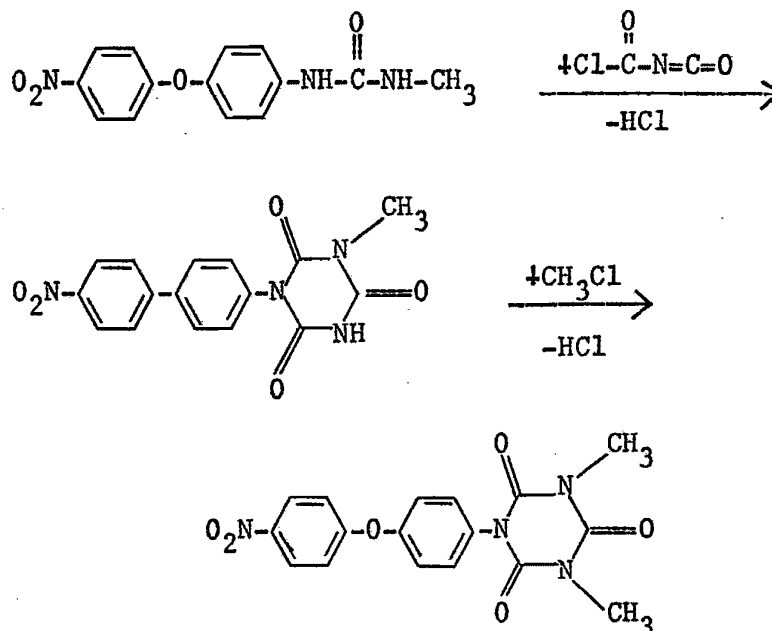




representando A alquilo, n 1, 2, ó 3, e Y un radical que forma facilmente un anión y conjuntamente con el hidrógeno ácido del grupo imino de la fórmula IV forma la molécula $(H)_n Y$.

5. Sorprendentemente, los derivados de 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triacina según la invención muestran una eficacia no solamente contra coccidiosis de aves, sino también contra coccidiosis de mamíferos. Este efecto doble no podía ser logrado con los productos hasta ahora conocidos contra coccidiosis al grado a que lo logran los nuevos compuestos. Por consiguiente, los compuestos según la invención representan un enriquecimiento de la medicina veterinaria.
- 10.

15. Si, como sustancias de partida, se emplean N-[4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil]-N'-metilúrea e isocianato de clorocarbonilo, así como cloruro de metilo como agente de alquilación, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:





- en la fórmula II, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 pueden ser iguales o distintos y representan preferiblemente hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta con hasta 4 átomos de carbono, trifluormetilo, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, acilamino con un radical acilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilamino con un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, oxicarbonilo, alcoxicarbonilo con un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilcarbonilo con un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, alquil-sulfonilo con un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono o aminosulfonilo; R_{10} representa preferiblemente hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta con hasta 12 átomos de carbono, un radical alquilo ramificado con hasta 5 átomos de carbono, ω -cloroalquilo con una longitud de cadena de hasta 6 átomos de carbono, ω -metoxialquilo con un radical alquilo con hasta 4 átomos de alquilo, alquenoilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo y tioalcoxicarbonilo con un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, dialquilamino con disposición simétrica de los grupos alquilo que pueden contener cada uno hasta 4 átomos de carbono, un radical polimetilenimino eventualmente interrumpido en la cadena por un átomo de oxígeno, o un radical fenilo que puede estar sustituido por halógeno.

- En la fórmula III, R_{12} representa preferiblemente un átomo de cloro, un grupo metoxi o un grupo fenoxi; Y representa preferiblemente un átomo de halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo o el grupo SO_4 y A representa preferiblemente un radical alquilo con hasta



4 átomos de carbono.

Las 4-fenoxi-fenil-úreas, respectivamente -tioúreas sustituidas empleadas como sustancias de partida son ampliamente desconocidas, pero pueden ser preparadas de tal manera que ya sea

5. a) éteres 4-aminodifenílicos sustituidos se hacen reaccionar con los correspondientes isocianatos o isotiocianatos sustituidos en disolventes orgánicos inertes, en caso necesario en presencia de bases terciarias, tales como trietilamina, piridina y otras, a temperaturas entre 0° C y 100° C, o sea al revés
10. b) aminas sustituidas se hacen reaccionar bajo las mismas condiciones con los éteres 4-isocianato- ó 4-isotiocianato-difenílicos correspondientemente sustituidos.

15. Los productos de reacción, a una correspondiente determinación de la cantidad del disolvente, se cristalizan al enfriarse la solución.

- Literatura para la preparación alternativa de úreas a partir de ureas e isocianatos: Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl), cuarta edición, tomo VIII, páginas 157-158.
- 20.

Como ejemplos de los compuestos de partida de la fórmula general II, aplicados en el procedimiento según la invención, sean mencionadas:

25. 4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil-úrea, P.f. = 197° C
3-cloro-4-(2',4',5'-tricloro-fenoxi)-fenil-úrea, P.f.=232° C
N-[4-(fenoxi)-fenil]-N'-metil-úrea, P.f. = 168° C
N-[4-(4'-metil-fenoxi)-fenil]-N'-metil-úrea, P.f. = 151° C
N-[3-cloro-4-(2',4'-dimetil-fenoxi)-fenil]-N'-metil-úrea,
30. P.f. = 125° C



- N- $\overline{4}$ -(3',5'-dimetil-4-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-urea,
P.f. = 194° C
- N- $\overline{3}$,5-dimetil-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-urea,
N- $\overline{3}$,5-dimetil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
5. P.f. = 160° C
- N- $\overline{4}$ -(3'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(2',4'-dinitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea, P.f.=235° C
N- $\overline{4}$ -(3'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
P.f. = 218° C
10. N- $\overline{4}$ -(2',5'-dicloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-urea,
P.f. = 218° C
- N- $\overline{2}$ -cloro-4-(3'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-
úrea, P.f. = 191° C
- N- $\overline{3}$ -cloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-
15. úrea, P.f. = 196° C
- N- $\overline{4}$ -(2'-nitro-4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
P.f. = 214° C
- N- $\overline{4}$ -(2'-nitro-6'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
P.f. = 218° C
20. N- $\overline{4}$ -(2'-metil-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
P.f. = 217° C
- N- $\overline{2}$ -cloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-
úrea, P.f. = 192° C
- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-
25. úrea, P.f. = 235° C
- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2',6'-dimetil-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-
metil-urea,
N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
P.f. = 230° C
30. N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-metil-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-



- metil-úrea,
N- $\overline{3}$,5-dimetil-4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
P.f. = 214° C
5. N- $\overline{3}$,5-dimetil-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-
úrea, P.f. = 250° C
- N- $\overline{3}$,5-dimetil-4-(2',6'-dicloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-
metil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(4'-amino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(2'-amino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
10. N- $\overline{2}$ -cloro-4-(2'-cloro-4'-amino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-
úrea,
N- $\overline{4}$ -(4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(4'-etoxicarbonilamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
P.f. = 164° C
15. N- $\overline{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea, P.f. = 184° C
N- $\overline{2}$ -cloro-4-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(3'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea, P.f. = 136° C
N- $\overline{4}$ -(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea, P.f. = 191° C
N- $\overline{4}$ -(4'-etilsulfonil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
20. P.f. = 131° C
N- $\overline{4}$ -(4'-aminosulfonil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(2',4'-dimetil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-úrea, P.f. = 162° C
N- $\overline{4}$ -(3',4'-dimetil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-úrea, P.f. = 148° C
N- $\overline{2}$ -etil-4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-úrea,
25. N- $\overline{2}$ -cloro-4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-úrea,
P.f. = 190° C
N- $\overline{2}$ -cloro-4-(4'-amino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-úrea,
N- $\overline{2}$ -metil-4-(2'-cloro-4-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-úrea,
P.f. = 206° C
30. N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-úrea, P.f. = 200° C



- N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propil-úrea, P.f. = 182° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-isopropil-úrea, P.f.=202° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-n-butil-úrea, P.f. = 168° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-ter-butil-úrea, P.f.=158° C
5. N- $\overline{4}$ -(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-n-butil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-decil-úrea, P.f. = 136° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-clorometil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'- β -cloroetil-úrea,
P.f. = 171° C
10. N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-alil-úrea, P.f. = 180° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-úrea, P.f.=200° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-fenil-úrea, P.f. = 208° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-4-clorofenil-úrea, P.f. =
235° C
15. N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etoxicarbonil-úrea, P.f.
= 175° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metoxicarbonil-úrea,
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-n-butilmercaptocarbonil-
úrea, P.f. = 135° C
20. N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-amino-úrea, P.f. = 160° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-dimetilamino-úrea, P.f. =
138° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-piperidino-úrea, P.f.=210° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-morfolino-úrea, P.f.=169° C
25. N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metoximetil-úrea, P.f. =
177° C
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-hidroxi-úrea,
N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metoxi-úrea, P.f. = 173° C
N- $\overline{3}$ -cloro-4-(2',4',5'-triclouro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-3,4-diclo
30. robencil-úrea, P.f. = 224° C



- N- $\overline{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'- γ -metoxipropil-úrea,
P.f. = 125° C
- N- $\overline{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-morfolino-úrea, P.f.=195° C
- N- $\overline{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-alil-úrea, P.f. = 163° C
5. N- $\overline{3}$ -cloro-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metoxicarbo-
nil-úrea, P.f. = 153° C
- N- $\overline{3}$ -cloro-4-(3',4',6'-tricloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metoxi-
carbonil-úrea,
- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-etil-
10. úrea, P.f. = 213° C
- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-pro-
pil-úrea, P.f. = 212° C
- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-iso-
propil-úrea, P.f. = 231° C
15. N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-alil-
úrea, P.f. = 190° C
- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-butil-
úrea, P.f. = 178° C
- N-4-fenoxi-fenil-N'-metil-tioúrea, P.f. = 121° C
20. N- $\overline{4}$ -(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-tioúrea, P.f.=206° C
- N-3-cloro-4-fenoxi-fenil-N'-metil-tioúrea, P.f. = 183° C
- N- $\overline{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-tioúrea, P.f.=171° C
- N- $\overline{3}$ -cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-tioúrea,
P.f. = 143° C
25. N- $\overline{4}$ -(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-tioúrea, P.f.
= 123° C
- N- $\overline{3}$ -cloro-4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metil-tioúrea,
P.f. = 124° C
- N- $\overline{3}$ -cloro-4-(2',4',5'-tricloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metilúrea,
30. P.f. = 136° C



- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metilúrea, P.f. = 235° C
- N- $\overline{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propil-úrea,
5. N- $\overline{3}$ -metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metilúrea, P.f. = 148° C
- N- $\overline{3}$ -metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propilúrea,
- N- $\overline{3}$ -metil-4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metilúrea, P.f. = 183° C
10. N- $\overline{3}$ -metil-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propilúrea,
- N- $\overline{3}$ -metil-4-(2'-metil-4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metilúrea, P.f. = 184° C
- N- $\overline{3}$ -cloro-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propilúrea,
- N- $\overline{3}$ -cloro-4-(2'-metil-4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propilúrea,
15. N- $\overline{3}$ -metil-5-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metilúrea, P.f. = 202° C
- N- $\overline{3}$ -metil-5-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propilúrea,
- N- $\overline{3}$ -nitro-4-(4'-clorofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-metilúrea,
- N- $\overline{3}$ -nitro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -N'-propilúrea.
20. Como diluyentes tanto para la reacción de las úreas o tioúreas de la fórmula II con isocianatos de la fórmula III, como también para la reacción de los derivados de 1,3,5-triacina de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula (A)_n-Y, entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. A estos pertenecen preferiblemente hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos aromáticos halogenados, tales como clorobenceno y diclorobenceno, así como éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano.
- 25.
30. El ácido clorhídrico formado en la reacción



5. escapa en estado gaseoso o puede ser ligado por aceptores organicos o inorganicos de acidos. A los aceptores de acidos pertenecen preferiblemente bases organicas terciarias, tales como trietilamina, piridina y otras, o bases inorganicas, tales como carbonatos de metales alcalinos o alcalinoterreos.

10. Las temperaturas de reaccion para las dos etapas de reaccion arriba indicadas, pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre aproximadamente 0° C y unos 150° C, preferiblemente entre 20° C y 100° C.

15. En las dos etapas de reaccion arriba mencionadas, la reaccion puede ser llevada a cabo a la presion normal o a una presion elevada. Por lo general, se trabaja a la presion normal.

En la realizacion del procedimiento segun la invencion, las sustancias que participan en la reaccion, son aplicadas en cantidades molares.

20. Como nuevas sustancias activas, ademas de los compuestos mencionados en los ejemplos de preparacion, sean citadas todavia las siguientes:

25. 1- $\sqrt{3}$,5-dimetil-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil-7-3-propil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-nitro-2'-metil-fenoxi)-fenil-7-3-metil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-nitro-2'-metil-fenoxi)-fenil-7-3-propil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-nitro-2',6'-dimetil-fenoxi)-fenil-7-3-metil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
30. 1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-nitro-2',6'-dimetil-fenoxi)-fenil-7-3-



- propil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-nitro-2',6'-dicloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-
metil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona
1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-nitro-2',6'-dicloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-
5. propil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-trifluormetil-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-
1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4'-trifluormetil-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-
1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
10. 1- $\sqrt{4}$ -(4'-aminocarbonil-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-1,3,5-tria-
cin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{4}$ -(4'-aminosulfonil-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-1,3,5-triacin-
2,4,6-(1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{4}$ -(4'-aminosulfonil-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-1,3,5-tria-
15. cin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$ -metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-1,3,5-tria-
cin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$ -metil-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-1,3,5-
triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
20. 1- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-1,3,5-
(triacin)-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(2'-metil-4'-cloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-
1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$ -metil-5-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-
25. 1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$ -nitro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-1,3,5-triacin-
2,4,6 (1H,3H,5H)-triona,
1- $\sqrt{3}$ -nitro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-propil-1,3,5-tria-
cin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona.

30.

Las nuevas sustancias activas - y sus sales -



- muestran fuertes efectos coccidiocidas. Son altamente eficaces contra especies de coccidios de aves, tales como por ejemplo *Eimeria tenella* (coccidiosis del apéndice de la gallina), *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. necatrix* y *E. praecox* (coccidiosis de intestino delgado de la gallina). Además, los preparados son aplicables para la profilaxis y el tratamiento de infecciones de coccidiosis de otras clases de aves domésticas. Las nuevas sustancias activas se distinguen además todavía por una eficacia muy fuerte en el caso de infecciones provocadas por coccidios en mamíferos, tales como en conejos (*E. stiedae* / coccidiosis del hígado, *E. magna*, *E. media*, *E. irresidua*, *E. perforans* / coccidiosis del intestino) en ovejas, bóvidos y otros animales domésticos, con inclusión de perros y gatos, así como animales de laboratorio, tales como ratones blancos (*E. falciformis*) y ratas.

- Además, se constató una eficacia muy fuerte contra toxoplasmosis. En esta infección, los compuestos son aplicables tanto para el tratamiento de los gatos que entran en consideración como animales eliminadores de los estados de desarrollo infecciosos (ocitos), como también para el tratamiento de seres humanos enfermos. Las infecciones provocadas por coccidios pueden conducir a graves pérdidas de animales domésticos y representan un verdadero problema particularmente en la cría de aves y mamíferos, tales como bóvidos, ovejas, conejos, perros. Los productos contra coccidiosis hasta ahora conocidos se limitan en su efecto, en la mayoría de los casos, a unas pocas especies de aves. El tratamiento y la profilaxis de la coccidiosis representan hasta ahora un problema aún no solu-



cionado ampliamente.

5. Además, los compuestos según la invención son eficaces contra parásitos de malaria (por ejemplo *Plasmodium berghei* / ratón) y contra infecciones de ascariasis de aves (por *Ascaridia galli* / gallina).

10. Las nuevas sustancias activas pueden elaborarse su forma conocida en las formulaciones usuales, tales como mezclas previas para la administración con los alimentos, pastillas, grageas, capsulas, suspensiones y jarabes.

15. Si bien la administración para combatir coccidiosis usualmente es efectuada de la manera mas apropiada en o con los alimentos o el agua potable, sin embargo, los compuestos pueden ser administrados a animales individuales en forma de pastillas, pocimas, capsulas o preparados similares o por inyección. Estos métodos de administración últimamente mencionados naturalmente son menos apropiados para el tratamiento de grupos grandes de animales que para el tratamiento de un número limitado de animales; sin embargo, se prestan bien para la administración a un pequeño número de animales o a animales individuales.

20. Un alimento o forraje conteniendo una sustancia activa, es preparado con los compuestos según la invención usualmente de tal manera que aproximadamente 50 a 5000, preferiblemente unas 80 a 250 ppm de sustancia activa se mezclan muy bien con un forraje para animales, compensando en sus sustancias nutritivas, por ejemplo con el alimento para pollitos descrito en el siguiente ejemplo.
- 25.
- 30.



- Si ha de prepararse un concentrado o una mezcla previa que finalmente ha de diluirse en el alimento hasta los valores arriba indicados, por lo general, aproximadamente 1 a 30 %, de preferencia aproximadamente 10 a 20 % en peso de sustancia activa se mezclan con una sustancia comestible orgánica o inorgánica de vehículo, por ejemplo harina de maiz o harina de maiz y habas de soya o sales minerales que contienen una pequeña cantidad de un aceite comestible despolvoreador, por ejemplo aceite de maiz o aceite de habas de soya. La mezcla previa así obtenida entonces puede ser agregada al alimento o forraje completo antes de la administración.
5. 20 % en peso de sustancia activa se mezclan con una sustancia comestible orgánica o inorgánica de vehículo, por ejemplo harina de maiz o harina de maiz y habas de soya o sales minerales que contienen una pequeña cantidad de un aceite comestible despolvoreador, por ejemplo aceite de maiz o aceite de habas de soya.
10. La mezcla previa así obtenida entonces puede ser agregada al alimento o forraje completo antes de la administración.

- Como ejemplo para la aplicación de las sustancias según el invento en el forraje para aves, entra en consideración la siguiente composición:
- 15.

- 52,000 % de cereales forrajeros triturados
17,990 % de habas de soya trituradas
5,000 % de forraje de cola de maiz
5,000 % de harina integral de trigo
20. 3,000 % de harina de pescado
3,000 % de harina de tapioca
3,000 % de harina de alfalfa verde
2,000 % de gérmenes de trigo desmenuzados
2,000 % de aceite de soya
25. 1,600 % de harina de huesos de carne
1,500 % de polvo de suero de leche
1,400 % de carbonato de cal de forraje
1,000 % de fosfato de cal de forraje
1,000 % de melaza
30. 0,500 % de levadura de cerveza



$\frac{0,010}{100,000}$ % de 1- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-nitro-fenoxi)-fenil-3-metil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona.

5. Un forraje de esta composición es apropiado para la aplicación tanto curativa, como también profiláctica.

10. El producto quimioterapéutico para el tratamiento individual puede ser aplicado como tal, pero también en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, grageas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes sólidos o sustancias sólidas de relleno, un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos, atóxicos y lo similar. Naturalmente, las pastillas y preparados similares que entran en consideración para una administración oral, pueden proveerse de un aditivo edulcorante o lo similar. En el precitado caso, el compuesto terapéuticamente eficaz debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

25. En el caso de la administración oral, las pastillas pueden contener naturalmente también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversas sustancias de adición, tales como almidón, preferiblemente fécula de

30.



5. papas, y lo similar, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y lo similar. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio, para la producción mecánica de pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, la sustancia activa puede encontrar aplicación conjuntamente con diversos agentes mejoradores del sabor, colorantes, emulsivos y/o conjuntamente con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos similares de esta índole, respectivamente con combinaciones de los mismos.

10. Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de la sustancia activa en aceite de sésamo o de maní o en propilenglicol acuoso o N,N-dimetilformamida.

15. Los nuevos compuestos pueden estar contenidos en cápsulas, tabletas, pastillas, grageas, ampollas, etc., también en forma de unidades dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada como para suministrar una dosis individual del componente activo.

20. Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas en forma usual, particularmente para la administración con el forraje o alimento. Pero, por ejemplo, en el tratamiento de la coccidiosis de mamíferos y de la toxoplasmosis, pueden ser administradas oral o parenteralmente en las formulaciones arriba mencionadas.

25. Como dosis para la práctica en el tratamiento y la profilaxis de la coccidiosis de aves, principalmente de gallinas, patos, gansos y pavos, entran en considera-
- 30.



- ción adiciones de 50 a 100 ppm, preferiblemente de 80 a 100 ppm, al forraje, cuyas cantidades pueden ser aumentadas en casos especiales, gracias a la buena tolerabilidad. Una reducción de la dosis puede ser lograda por combinación con amida de ácido de imidazol-4,5-dicarboxílico
5. o sulfonamidas, tales como por ejemplo las p-aminobencenosulfonamidas de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, de la 2-aminoquinoxalina, de la 2-amino-5-metoxi-pirimidina, así como de la 2-amino-4-metil-pirimidina, en vista de
10. que aquí llega a producirse una eficacia multiplicada.
- Para el tratamiento de animales individuales, por ejemplo contra la coccidiosis de mamíferos o contra la toxoplasmosis, se comprobó ser ventajoso administrar diariamente cantidades de unas 5 a unas 25 ppm/kg del peso de cuerpo, para lograr resultados eficaces. No obstante, eventualmente puede ser necesario que uno se aparte
15. de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo, respectivamente del tipo de la vía de administración, pero también por razón de la especie de animal y de su reacción al medicamento, respectivamente del tipo de la formulación y del
20. tiempo o intervalo de tiempo a que se hace la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente aplicar menos que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros casos debe sobrepasarse el límite superior mencionado.
25. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir estas en varias administraciones individuales sobre el día. Para la aplicación en la medicina humana, está provisto el mismo margen de dosificación. Debidamente interpretadas valen las demás
- 30.



explicaciones arriba dadas.

5. La eficacia coccidiocida de algunos de los compuestos según la invención está reproducida a título de ejemplo en la Tabla 1. Como ejemplo para la eficacia contra coccidios de aves se cita *Eimeria tenella* (coccidiosis del apéndice de la gallina) y como coccidio de mamíferos *Eimeria falciformis* (ratón). La eficacia contra *E. falciformis* (ratón) es representativa para aquella contra otros coccidios de mamíferos, como se demuestra con un ejemplo en la Tabla 2.
- 10.

Tabla 1: Eficacia contra coccidiosis de aves y de mamíferos

Ejemplo No.	<i>Eimeria tenella</i> / pollitos [ppm]	<i>Eimeria falciformis</i> / ratón [mg/kg]
5	100	5
10	100	2,5
15	100	10
16	100	5
26	250	2,5
28	250	0,5
37	50	10
47	25	0,5
50	100	25
54	50	5
56	50	5
58	250	100
62	50	25
63	250	250
84	100	1
86	100	2,5
89	100	1
91	250	5

Está indicada cada vez la dosis mínima enteramente eficaz en ppm como aditamento del forraje para



pollitos, respectivamente en mg/kg del peso de cuerpo para ratones.

Tabla 2: Comparación de la eficacia contra diversos coccidios del compuesto del ejemplo 26.

5.	Animal hospedero	especie de Eimeria	comienzo de tratamiento	número de tratamien- tos	dosis mínima enteramente eficaz en mg/kg
	ratón	E. falciiformis	1 día post infección	6	2,5
	conejo	E. stiedae	10 días post infección	5	5
		E. magna			
		E. perforans	10 días post infección	5	1
		E. media E. irresidua			
	oveja	E. ninakohl- yakimovi	infección natural	4	10
		E. faurei			
		E. arloingi			

10. Si por ejemplo pollitos de gallina de 11 días de edad son infectados con 30.000 oocistos esporulados de Eimeria tenella, el agente provocador de la coccidiosis del apéndice, de los testigos no tratados mueren 50 a 70 % de los animales. Los pollitos sobrevivientes, desde el séptimo hasta el noveno día después de la infección, eliminan diariamente 300.000 a 500.000 oocistos por gramo de excremento (OpG). En el transcurso de la enfermedad llega a producirse una considerable reducción del aumento de peso y fuertes cambios patológicos macroscópicamente apreci-
15. ciables en los apéndices que conducen a fuertes hemorra-



5. gias. En el ensayo en cuanto a eficacia contra *E. tenella*, los compuestos según la invención fueron administrados con el forraje durante el tiempo desde 3 días antes de la infección hasta 9 días después de la infección (fin del ensayo).

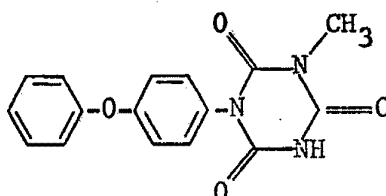
10. El número de oocistos fué determinado mediante la cámara de Mc-Master (véase al respecto: Engelbrecht y otros, *Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin*, página 172, *Academie-Verlag Berlin* (1965)).

15. El tratamiento de la infección provocada en ratones por *Eimeria falciformis*, mencionada como ejemplo de coccidios de mamíferos, se hizo en los días primero, segundo, tercero, sexto, séptimo y octavo después de la infección. La infección se produjo con 10.000 oocistos esporulados por ratón (de un peso de 15 g.). En el caso de los animales testigos, a partir del séptimo día después de la infección llegan a producirse una eliminación en masa de oocistos, diarreas sangrientas y una mortalidad debida a la infección en un 30 % de los animales.

20. Con las dosis eficaces mínimas indicadas en la tabla 1, se ejerció en pollitos, respectivamente ratones, una influencia a un grado tal que no se produjo ninguna afección o se produjo una afección tan solo insignificante de los animales por la infección.

25.

Ejemplo 1





5. 24,2 g. (0,1 mol) de N-metil-N'-(4-fenoxi-fenil)-úrea se suspenden en 500 ml de tolueno absoluto y en la suspensión a la temperatura ambiente bajo agitación se instilan 10,5 g. (0,1 mol) de isocianato de clorocarbonilo. Luego se agitó todavía durante una hora a la temperatura ambiente y durante dos horas a la temperatura de ebullición.

10. Después del enfriamiento, se recoge por filtración a succión la 1-(4-fenoxi-fenil)-3-metil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona que se ha precipitado, y se la extrae por agitación con alcohol. Rendimiento: 80 % de la teoría. P.f. = 266° C.

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos citados en la Tabla 3:

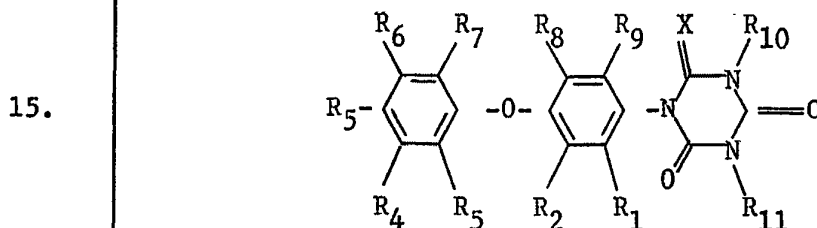


Tabla 3

Ejemplo de preparación Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f. °C
2	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H	H	O	295
3	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	O	321
4	H	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	O	198-199
5	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	O	266
6	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O	243

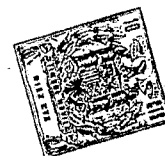


Tabla 3 Continuación

Ejemplo de preparación N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f. °C
7	H	H	H	H	NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	300
8	H	H	NH ₂	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	0	294
9	H	H	H	H	CH ₃ -CO-NH	H	H	H	H	CH ₃	H	0	307
10	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	208
11	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	0	166
12	H	H	H	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃	H	0	200-201
13	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	CH ₃	H	0	300
14	H	H	H	H	COOC ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	H	0	238-240
15	H	H	H	H	CN	H	H	H	H	CH ₃	H	0	245
16	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	0	210
17	H	H	H	H	CH ₃ CO	H	H	H	H	CH ₃	H	0	211
18	H	H	H	H	NH-COOC ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	H	0	191-192
19	H	H	H	H	SO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	H	0	120(desc.)
20	H	H	NO ₂	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	303
21	H	H	CN	H	CN	H	H	H	H	CH ₃	H	0	320
22	H	H	Cl	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	208
23	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	276
24	H	H	Cl	H	H	H	Cl	H	H	CH ₃	H	0	275
25	H	H	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	CH ₃	H	0	261
26	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	232
27	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	CH ₃	H	0	240



Tabla 3 Continuación

Ejemplo de pre- paración Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f. °C
28	H	H	H	Cl	CN	H	H	H	H	CH ₃	H	0	248
29	H	H	CN	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	260
30	H	H	Cl	H	CN	H	H	H	H	CH ₃	H	0	273
31	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	0	218
32	H	H	NO ₂	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	244-245
33	H	H	Cl	H	H	H	NO ₂	H	H	CH ₃	H	0	252
34	H	H	Cl	H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	0	222
35	H	H	H	Cl	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	232
36	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	260
37	Cl	H	Cl	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	264
38	H	H	Cl	H	NO ₂	Cl	H	H	H	CH ₃	H	0	250
39	Cl	H	H	Cl	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	267
40	H	H	CN	H	H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	0	312
41	H	H	CH ₃	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	270
42	CH ₃	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	212
43	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	0	196
44	H	H	H	CH ₃	Cl	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	0	240-241
45	H	Cl	Cl	H	COOH	H	H	H	H	CH ₃	H	0	174(desc.)
46	Cl	H	Cl	H	NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	0	269
47	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	CH ₃	H	0	316
48	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	198-199



Tabla 3 Continuación)

Ejemplo de preparación N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f.	°C
49	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	198	
50	CH ₃	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	229	
51	Cl	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	276	
52	CH ₃	H	Cl	H	NO ₂	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	240	
53	Cl	H	H	H	NH ₂	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	225	
54	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	198-200	
55	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	C ₂ H ₅	H	0	152	
56	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	0	195-196	
57	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	n-C ₃ H ₇	H	0	140	
58	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	i-C ₃ H ₇	H	0	202-203	
59	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	i-C ₃ H ₇	H	0	155-157	
60	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	n-C ₄ H ₉	H	0	194-195	
61	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	n-C ₄ H ₉	H	0	142-144	
62	H	H	Cl	H	NO ₂	H	H	H	H	n-C ₄ H ₉	H	0	165	
63	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	-CH=CH-CH ₃	H	0	199-200	
64	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	-CH=CH-CH ₃	H	0	163	
65	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	C(CH ₃) ₃	H	0	292	
66	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	C ₁₀ H ₂₁	H	0	191-193	
67	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	H	0	252-254	
68	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	C ₆ H ₁₁	H	0	226-228	
69	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	C ₆ H ₅	H	0	224-226	



Tabla 3 Continuación


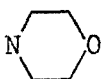
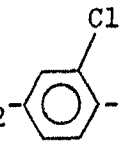
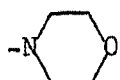
Ejemplo de preparación N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f.°C
70	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	p-Cl-C ₆ H ₄	H	0	198-199
71	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	COOCH ₃	H	0	249
72	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	H	H	COOCH ₃	H	0	212
73	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	COOC ₂ H ₅	H	0	178-180
74	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	COSC ₄ H ₉	H	0	193-194
75	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	0	182-184
76	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H		H	0	211-213
77	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H		H	0	275-276
78	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	OCH ₃	H	0	231
79	H	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	CH ₂ -  -Cl	H	0	198
80	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	CH=CH-CH ₃	H	0	151-152
81	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂	H	0	167-169
82	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-N 	H	0	248-249
83	H	H	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	S	222
84	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	S	271
85	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	S	213
86	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	S	214



Tabla 3 Continuación

Ejemplo de pre- paración Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f.°C
87	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	S	215
88	H	H	Cl	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	S	208
89	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	S	210
90	H	Cl	H	H	Cl	Cl	H	H	H	CH ₃	H	S	216
91	H	Cl	H	H	NO ₂	H	H	Cl	H	CH ₃	H	0	298
92	H	Cl	H	H	Cl	H	H	Cl	H	CH ₃	H	0	96
93	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	H	0	105
94	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	CH ₃	H	0	229
95	H	Cl	H	H	Cl	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	H	0	78
96	H	CH ₃	H	H	Cl	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	0	56
97	H	CH ₃	H	H	Cl	H	H	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	H	0	169
98	H	Cl	H	H	NO ₂	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	H	0	172
99	H	CH ₃	H	H	NO ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	0	259
100	H	CH ₃	H	H	NO ₂	H	H	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	H	0	137
101	H	CH ₃	Cl	H	NO ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	0	268
102	H	CH ₃	Cl	H	NO ₂	H	H	CH ₃	H	nC ₃ H ₇	H	0	222
103	H	Cl	H	H	CN	H	H	Cl	H	CH ₃	H	0	132
104	H	Cl	H	H	CN	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	H	0	147
105	H	H	H	H	H ₂ N-CO-	H	H	H	H	CH ₃	H	0	263
106	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	CH ₃	H	S	>270
107	H	Cl	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H	nC ₃ H ₇	H	S	245



Tabla 3 Continuación

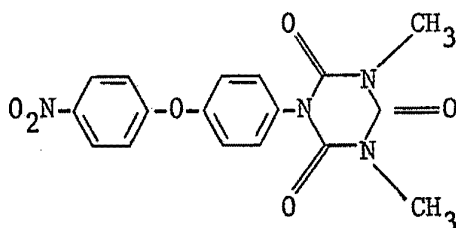
Ejemplo de pre-paración N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f. °C
108	H	CH ₃	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	237
109	H	CH ₃	Cl	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	228
110	H	Cl	CH ₃	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	219
111	H	Cl	H	H	Cl	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	0	238
112	H	Cl	H	H	CN	H	H	Cl	H	CH ₂ -CH=CH ₂	H	0	140
113	H	H	CH ₃	H	NO ₂	H	Cl	H	H	CH ₃	H	0	302
114	H	CH ₃	H	H	Cl	H	Cl	Cl	H	CH ₃	H	0	206
115	H	CH ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl	H	C ₂ H ₅	H	0	186
116	H	CH ₃	H	H	Cl	H	Cl	Cl	H	C ₂ H ₅	H	0	229
117	H	CH ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl	H	C ₂ H ₅	H	0	207
118	H	H	CH ₃	H	NO ₂	H	Cl	H	Cl	C ₂ H ₅	H	0	217
119	H	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	210
120	H	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	0	185
121	H	H	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	0	293
122	H	H	H	Cl	CN	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	232
123	H	H	NO ₂	H	CF ₃	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	228
124	H	Cl	H	H	CN	H	H	Cl	H	C ₂ H ₅	H	0	184
125	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	S	227
126	H	H	CH ₃	H	NO ₂	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	0	>280
127	H	H	Cl	H	NO ₂	H	Cl	H	H	CH ₃	H	0	>280
128	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	CH ₃	H	0	259



Tabla 3 Continuación

Ejemplo de preparación Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	X	P.f.°C
129	H	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	0	236
130	H	Cl	H	H	CN	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	0	179
131	H	Cl	H	H	CN	H	Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	0	218
132	H	H	H	CF ₃	NO ₂	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	221
133	H	H	CF ₃	H	NO ₂	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	0	174
134	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	H	C ₃ H ₇	H	0	157
135	H	Cl	H	Cl	CN	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	179
136	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	0	138
137	H	H	Cl	H	Cl	H	CF ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	0	210
138	H	Cl	H	H	NO ₂	H	CF ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	0	120
139	H	CH ₃	H	H	Cl	H	Cl	Cl	H	C(CH ₃) ₃	H	0	210
140	H	Cl	H	CF ₃	H	H	H	H	H	C ₃ H ₇	H	0	151

Ejemplo 141



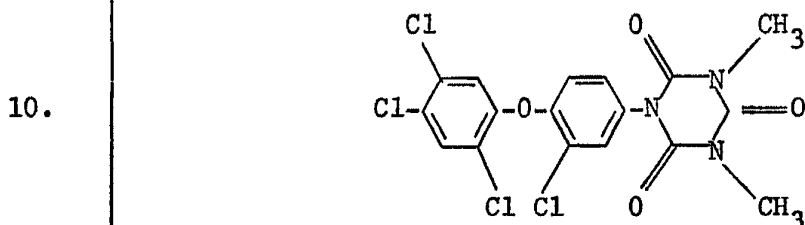
5. En una solución de 8,9 g. (0,025 moles) de 1-[4-(4'-nitro-fenoxy)-fenil]-3-metil-1,3,5-triacin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona y de 1,6 g. (0,028 moles) de hidróxido de potasio en 200 ml de agua, se instilan a la temperatura



ambiente 3,2 g. (0,025 moles) de sulfato de dimetilo. Subsiguientemente se calienta la mezcla durante una hora a 90° C.

5. Después del enfriamiento se precipita la 1-[4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil]-3,5-dimetil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona en estado cristalino. Se la recoge por succión y se la extrae por cocción con éter. Rendimiento: 75 % de la teoría. P.f. = 199-200° C.

Ejemplo 142

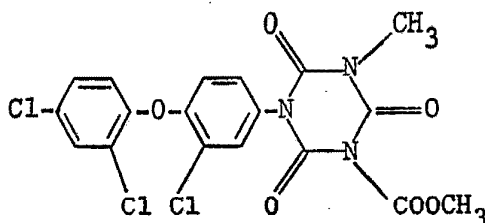


15. El residuo seco de una reacción de una solución 0,1-molar de etilato de sodio con 45 g. (0,1 mol) de 1-[3-cloro-4-(2',4',5'-triclora-fenoxi)-fenil]-3-metil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona, se disuelve en 250 ml de dimetilformamida y bajo agitación a la temperatura ambiente se instilan 14,2 g. (0,1 mol) de yoduro de metilo, diluidos con un poco de dimetilformamida. Entonces se calienta durante 2 horas a 50° C, subsigüentemente se elimina el disolvente por succión en vacío y por filtración
20. en caliente se separa el residuo con tolueno del material de partida y del yoduro de sodio no reaccionados. El residuo de evaporación del filtrado toluénico contiene la 1-[3-cloro-4-(2',4',5'-triclora-fenoxi)-fenil]-3,5-dimetil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona. Se la puede purificar por redisolución en metanol y éster acético. Rendi-
- 25.



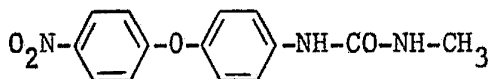
miento: 64 % de la teoría. P.f. = 207-208° C.

Ejemplo 143



5. La 1-[3-cloro-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil]-3-metil-5-metoxicarbonil-1,3,5-triacin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona fué preparada análogamente al Ejemplo 93. Rendimiento: 42 % de la teoría. P.f. = 218° C.

Preparación de compuestos de partida:



10. En una solución agitada de 46 g. (0,2 moles) de éter 4-nitro-4'-amino-difenílico en 500 ml de tolueno seco, a la temperatura ambiente se instiló una solución de 11,4 g. (0,2 moles) de isocianato de metilo en 50 ml de tolueno. Al cabo de media hora, se calentó todavía durante otras 3 horas bajo agitación a la temperatura de ebullición con reflujo. Durante el enfriamiento se separó por cristalización la N-[4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil]-N'-metil-úrea y redisuelta en diclorobenceno. P.f. = 220° C. Rendimiento: 42 g. = 73 % de la teoría.

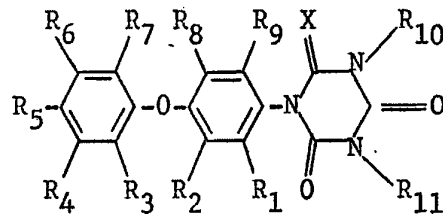
20. En forma análoga pueden prepararse las úreas citadas en las hojas 6 a 11.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del



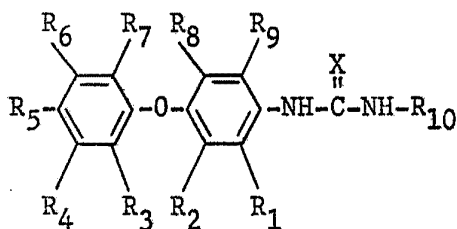
5. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 20 de septiembre de 1972, bajo el número P 22 46 109.2; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 1-(4-FENOXI-FENIL)-1,3,5-TRIAICINA; caracterizándose por lo siguiente:
10. 1.- Procedimiento para la producción de derivados de 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triacina, de fórmula I
- 15.



20. en la cual R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, halogenoalquilo, halógeno, nitro, ciano, amino, acilamino, alcocarbonilamino, oxicarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o aminosulfonilo, R₁₀ representa hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, halogenoalquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquilo, alcocarbonilo, tioalcocarbonilo, alcoxi, dial-
- 25.



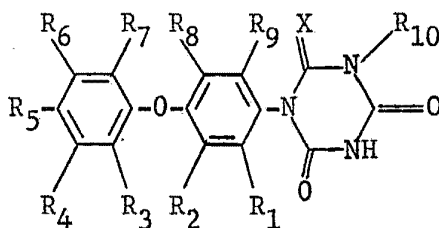
5. quilamino, un radical polimetilenimino que eventualmente está interrumpido en la cadena por un heteroátomo, un radical bencilo eventualmente sustituido o un radical arilo eventualmente sustituido, R_{11} representa hidrógeno o el radical A, significando A alquilo, y X representa oxígeno o azufre, caracterizado porque compuestos, de fórmula II



10. en la cual $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y X tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con un isocianato de carbonilo sustituido, de fórmula III



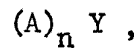
15. en la cual R_{12} representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o un grupo ariloxi, y los derivados de 1,3,5-triazina sustituidos formados en esta reacción, de fórmula IV



en la cual $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y X tienen los significados arriba definidos, se hacen reac-



cionar eventualmente con un compuesto de fórmula



en la que A es alquilo, n es 1, 2, ó 3, e Y es un radical que forma fácilmente un anión y conjuntamente con el hidrógeno ácido del grupo imino de la fórmula IV forma la molécula $(H)_n Y$; en presencia de un disolvente orgánico, inerte, a una temperatura de 0 a 150° C, con preferencia entre 20 y 100° C.

5.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte, se emplea preferentemente benceno, tolueno o xileno.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un aceptor de ácido.

15.

4.- Procedimiento para la producción de derivados de 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triacina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 19 SET. 1973

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GARCÍA ALBERO Y MOJER

por. Firmado: L. García Fernández