

419096



P.- 55.590

B 270 47 Case PC (Ph) 5443

Memoria descriptiva

Int. Cl.²: C07D, F//A01N

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva
York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PIRIDO
PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 2".

(Clase Internacional C07d)

3.10.73

- 1 -



5 Esta invención se relaciona con pirido[2,3-d]-, pirido[3,4-d]- pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona 2-sustituída y su uso como agentes herbicidas y con los procedimientos para la preparación de los 2-aminonicotinonitri los útiles, intermedios en la síntesis de los compuestos materia objeto.

10 Las malas hierbas, que se definen extensamente como cualesquiera de las plantas indeseables, ocasionan pérdidas económicas considerables anualmente y también son objetables debido a razones de estética. Se dedica anualmente un esfuerzo considerable para remover y controlar el crecimiento de malas hierbas a lo largo de las carreteras, en los lechos del ferrocarril y en parques y jardines. Sin embargo, de mayor importancia es su interferencia con el
15 crecimiento de cultivos agrícolas aumentando de esta manera el costo de producción de estos cultivos. Las malas hierbas por lo general se eliminan mecánicamente, tal como mediante remoción física real desde el suelo o por medio de sustancias químicas. Inicialmente, las sustancias químicas
20 utilizadas para el control de malas hierbas eran compuestos inorgánicos, en particular los cloratos, cloruros y arsenitos. Estos compuestos por lo general son herbicidas no selectivos y matan todas las plantas vivientes. En el año de 1940, se encaminó la atención a herbicidas más selectivos que solamente destruirían las plantas indeseables
25



y ocasionarian poco daño a los cultivos agrícolas. La mayoría de estos nuevos herbicidas eran compuestos orgánicos y el primero que se desarrolló, el 2,4-D (ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético) y sus derivados todavía se usa extensamente en la actualidad para el control de malas hierbas.

Por razones de economía y selectividad, se han examinado para determinar su actividad herbicida muchas otras estructuras orgánicas de prototipo. Una serie limitada de quinazolinas incluyendo 4-etilamino-, 4-dietilamino-, 2-cloro-4-etilamino- y 2-cloro-4-dietilaminoquinazolina se consideran como reguladores de crecimiento de plantas Patente Británica Número 822.069. En 1964-1965, Deyason y otros, Compt. Rend., 259 (2), 479 (1964), Ann. Pharm. Franc. 23, 163, 229 (1965), dió a conocer las propiedades antieméticas del 1-metil-1,4-dihidro-, 1-propil-1,4-dihidro-, 3-metil-3,4-dihidro-, 3-etil-3,4-dihidro-, 3-propil-3,4-dihidro-, y 3-isopropil-3,4-dihidro-4-quinazolonas. La patente Norteamericana Número 3.244.503, da a conocer una serie de 2,4(1H, 3H)-quinazolindionas substituidas con 3-alquilo y cicloalquilo, como siendo útiles como herbicidas.

La síntesis de los derivados de 2-mercaptopirido $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 2,3-d \\ \diagdown \end{array} \right]$ pirimidin-4(3H)-ona, como agente diuréticos y saluréticos, se da a conocer en la Patente Británica Número 1.272.060 y en la solicitud de patente de Alemania Occidental Número 2.036.063, y las 2-hidroxipirido $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 2,3-d \\ \diagdown \end{array} \right]$ pirimi-



y la sal de metal alcalino y las sales de alquilamina de las mismas, en donde R es alquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono o $-CF_2R_1$ en donde R_1 es F, Cl o H, o $-CLMN$ en donde L, M y N cada uno es H, F o Cl;

X es H, Cl, Br o alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

X_1 y X_2 cada uno es H, Cl o Br; y

Y y Z son H o CH_3 , tienen utilidad inesperada como agentes herbicidas.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula I, en donde X es Cl e Y y Z son H o CH_3 .

Una segunda clase de compuestos preferidos son de la fórmula I, en donde X es alquilo de 3 a 4 átomos de carbono e Y y Z son hidrógeno.

Se consideran también dentro del alcance de la presente invención los compuestos de las fórmulas anteriormente citadas, en donde R es alquilo o cicloalquilo, cada uno de ellos conteniendo hasta siete átomos de carbono.

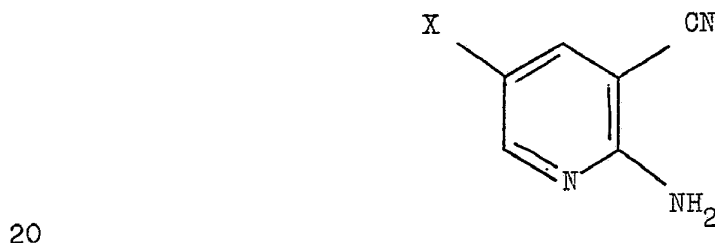
La presente invención abarca también un procedimiento para la preparación de 2-aminonicotinonitrilo, un intermedio útil en la síntesis de los productos finales, que comprende (1) hacer reaccionar proporciones equimolares de un 1,1,3,3-tetraalcoxipropano en donde el α coxi con-



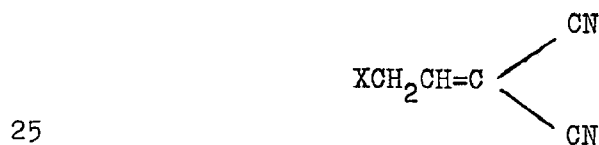
5 tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con malonitrilo en presencia de por lo menos tres equivalentes molares del anhídrido del ácido alcanóico, en donde el ácido contiene de 2 a 4 átomos de carbono 30-200° C., y (2) poniendo luego en contacto el intermedio, el 1-alcoxi-4,4-diciano-1,3-butadieno con proporciones equimolares de amoníaco a temperatura de 25-100° C.

10 Se prefiere que la condensación inicial del malonitrilo se lleve a cabo a temperatura de 50° a 150° C., en presencia de ZnCl₂, y que la condensación del intermedio con amoníaco se lleve a cabo a temperatura de 25° a 100° C.

15 Queda también dentro del alcance de la presente invención un segundo procedimiento para la preparación de 2-amino-5-alquilnicotinonitrilos de la fórmula



que consiste en (1) poner en contacto un compuesto de la fórmula



3.10.73



5 en donde X es alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de
carbono, con proporciones equimolares de un ortoformiato
de trialquilo en donde el alquilo contiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono, en presencia de por lo menos dos equiva-
lentes molares de un anillo del ácido alcanóico en donde
el ácido contiene de 2 a 4 átomos de carbono a temperatu-
ra de 75° a 175° C., y (2) luego poner en contacto el in-
termedio, el 1-alcoxi-2-alquil-4,4-diciano-1,3-butadieno
con proporciones equimolares de amoniaco a temperatura de
10 25° a 150° C.

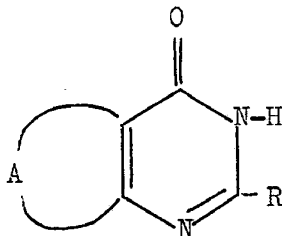
Se prefiere que la condensación inicial del or-
toformiato de trialquilo con el compuesto $XCH_2CH=C(CN)_2$
se lleve a cabo en presencia de una cantidad catalítica
de un ácido de Lewis a temperatura de 100° a 150° C.

15 Como se ha mencionado anteriormente, las pirido-
pirimidin-4(3H)-onas anteriormente citadas, se ha encontra-
do que son eficaces para controlar el crecimiento de ma-
las hierbas; la invención presente consiste también de un
método para inhibir el crecimiento de malas hierbas me-
diante el tratamiento de la tierra antes de la emergencia
20 de las malas hierbas o de el crecimiento de las malas hier-
bas con una cantidad de herbicida de un compuesto que se
selecciona de los grupos que se proporcionan en lo que an-
tecede.

25 Por lo general, un aspecto de esta invención reside



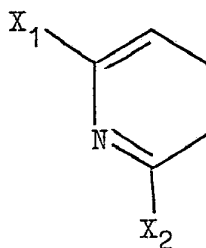
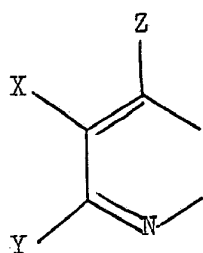
en un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



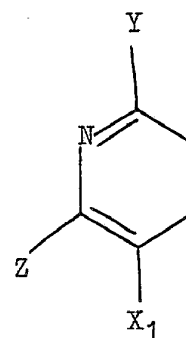
y las sales de metal alcalino y de mono-, di- y trialquilamina en donde cada grupo de alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono, del mismo, en donde;

10

A es



ó



R es alquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, o $-CF_2R_1$ en donde R_1 es F, Cl, H o $-CLMN$ en donde L, M y N cada uno es H, F o Cl;

20

X es H, Cl, Br o alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

X_1 y X_2 son cada uno H, Cl o Br; y

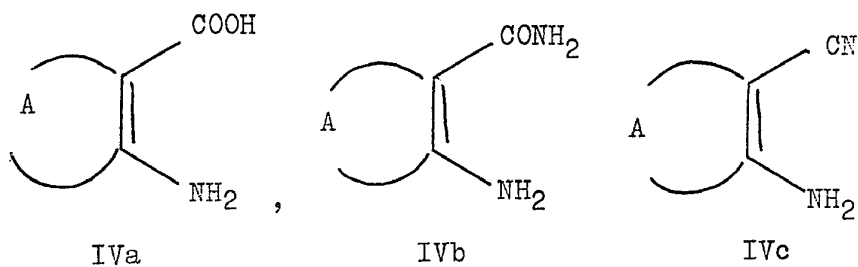
25

Y y Z cada uno es H o CH_3 ;



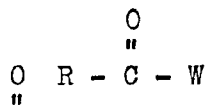
caracterizado por
hacer reaccionar un compuesto que se selecciona de aque-
llos de las fórmulas:

5



10

con un compuesto de la fórmula



en donde W es -CL o -O-C-R y R es como se ha definido en lo
que antecede, y

15

a) en el caso de la Fórmula IVa, tratar el produc-
to de la misma con amoníaco y luego si se desea con una
base acuosa,

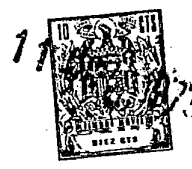
b) en el caso de la Fórmula IVb, tratar el produc-
to de la misma con una base acuosa,

20

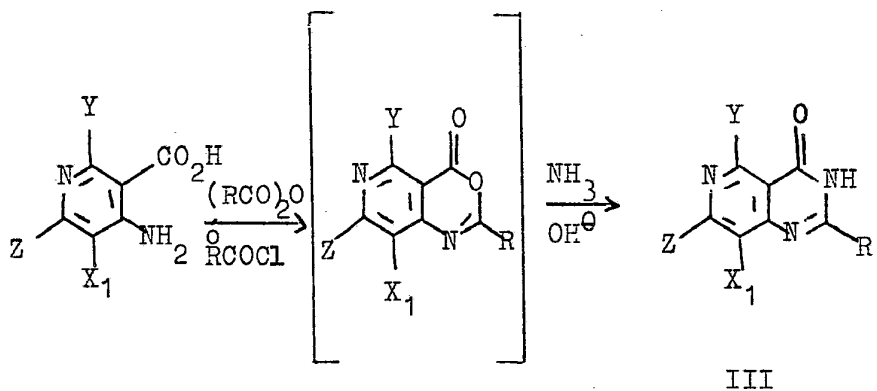
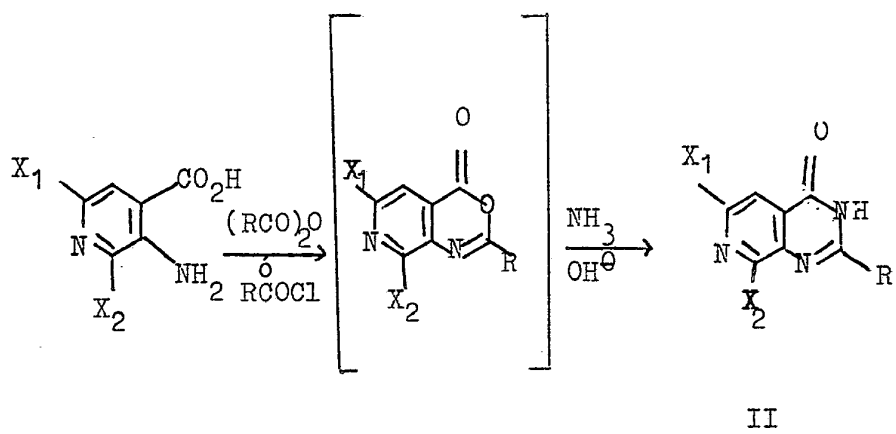
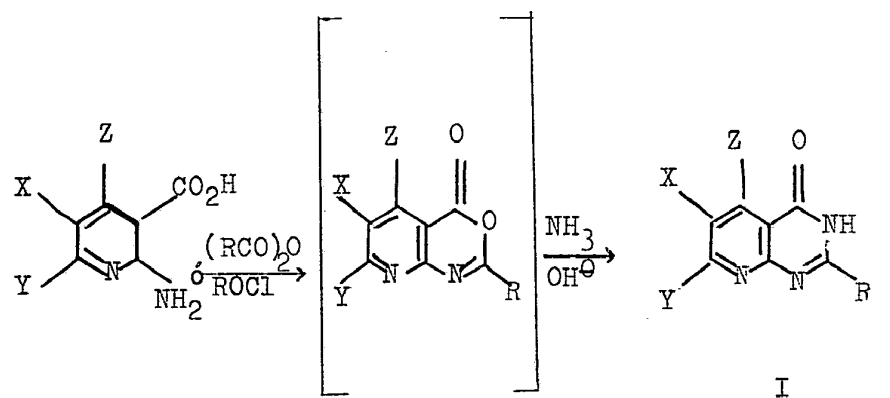
c) en el caso de la Fórmula IVc, tratar el produc-
to de la misma con peróxido de hidrógeno en una base acuo-
sa.

Específicamente y de conformidad con el procedi-
miento empleado para sintetizar la piridopirimidin-4(3H)-

25



onas de la presente invención, hay disponibles tres vías de preparación. La primera se ilustra de la siguiente manera:





5 En la práctica, el ácido aminopiridin carboxílico, en donde X, Y, Z, X₁ y X₂ son como se ha indicado anteriormente, se ponen en contacto con un anhídrido de ácido (RCO)₂O, o un haluro de ácido de preferencia el cloruro de ácido, RCOCL, en un solvente inerte apropiado.

10 Dicho solvente inerte de la reacción que comprende la fase líquida de la reacción debe ser uno que no reaccione hasta un grado apreciable con cualesquiera de los reactivos o los productos de la reacción. Los solventes preferidos son solventes anhidros, aprópicos tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, benceno o una amina terciaria que actúa como un solvente y aceptor de protones, v.gr., piridina. Cuando el agente de acilación es un anhídrido, puede también emplearse como el solvente sin afectar considerablemente la reacción.

15 Pueden emplearse por lo menos, dos moles del agente de acilación por mol del ácido aminopiridin carboxílico. Las cantidades menores, por lo general dan por resultado un rendimiento menor del producto o un producto que está
20 contaminado con el material de partida. Cuando se usa el haluro de ácido como el agente de acilación, y el solvente de reacción no es una amina terciaria, se añade una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina, que corresponde en cantidad molar al haluro de ácido para que actúe
25 como un depurador para el haluro de hidrógeno formado.



Aún cuando el contacto inicial de los reactivos se lleva a cabo a temperaturas de baño de hielo hasta temperaturas ambientes, sin reducir la incidencia de los subproductos, es deseable después de unos cuantos minutos de mezclarlo, calentar la mezcla de reacción a temperatura de 50° a 100° C., hasta que se complete la reacción o casi se complete. Tiempo de reacción, que variará dependiendo de la temperatura, la concentración y la reactividad inherente de los reactivos de partida, por lo general es de 1 a 72 horas.

Ocasionalmente es conveniente emplear la sal de adición de ácido del ácido aminopiridin carboxílico o una sal básica del mismo como el material de partida. Cuando la sal de adición de ácido o la sal básica se emplea, es deseable primero neutralizar la misma, por la cantidad equivalente de una base o ácido, respectivamente antes de añadir los otros reactivos.

El producto intermedio que resulta de la reacción anteriormente descrita es la 2-substituída-piridooxacin-4(3H)-ona correspondiente. Se prefiere que este intermedio se convierta en el producto final sin aislamiento ni caracterización mediante el tratamiento con amoníaco.

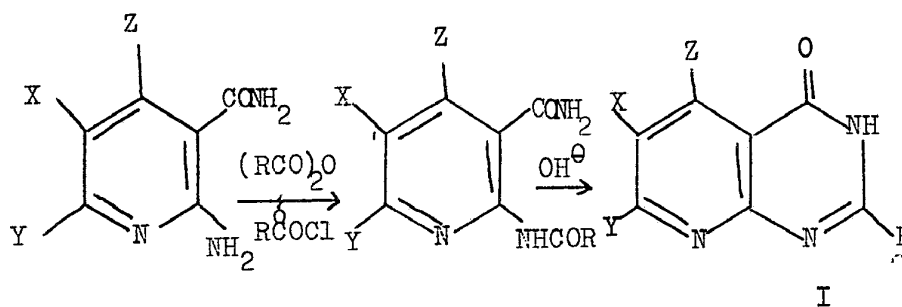
Experimentalmente, el amoníaco puede hacerse burbujear hacia la mezcla de reacción o si se ha empleado como un solvente el anhídrido de acilo, el exceso del



5 anhídrido se remueve y se añade a un solvente apropiado
seguido por la adición de amoníaco. La reacción del in-
termedio con amoníaco por lo general, se completa dentro
de unas cuantas horas a la temperatura de reflujo del sol-
vente seleccionado. La basicidad del amoníaco frecuente-
mente es adecuada para convertir la acilaminopiridincarbo-
xamida, que se genera in situ en los productos finales de
la presente invención, pero para asegurarse que se com-
plete esta conversión, el solvente de reacción se remue-
ve y el residuo se trata con una solución acuosa diluída
de hidróxido de sodio o de potasio. El producto deseado
se obtiene mediante acidificación de la base acuosa con
un ácido apropiado seguido por filtración por succión del
sólido precipitado.

15 Como puede apreciar una persona experta en el
ramo, pueden emplearse otros agentes de deshidratación,
tales como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico o aún el
calor sólo para efectuar esta ciclización de las acilamino-
piridincarboxamidas intermedias productos finales.

20 La primer vía alternativa para obtener los produ-
tos de la presente invención que se han ilustrado a con-
tinuación para la preparación de las 2-substituídas-pirido-
[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onas de la fórmula I, aún cuando
es igualmente aplicable a la síntesis de los compuestos de
25 las fórmulas II y III.



5

10

15

En la práctica, la aminopiridincarboxamida, en donde X, Y y Z son como se ha indicado anteriormente, se pone en contacto con un anhídrido de ácido haluro en un solvente inerte a la reacción tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o cloroformo. Cuando se emplea un haluro de ácido como el agente de acilación es deseable añadir un equivalente de una amina terciaria para que sirva como un depurador para el haluro de hidrógeno generado durante la reacción. Alternativamente, pueden usarse dos moles del aminopiridincarboxamida, uno para actuar como el substrato para la acilación y el segundo para reaccionar con el ácido formado.

20

25

Después de que se completa la acilación, lo cual requiere usualmente varias horas a temperatura de 75° a 100° C., la mezcla se filtra de los materiales insolubles y el filtrado se concentra hasta sequedad. El intermedio residual se trata con una base acuosa diluída y se trabaja de acuerdo con el procedimiento de reacción anteriormen-

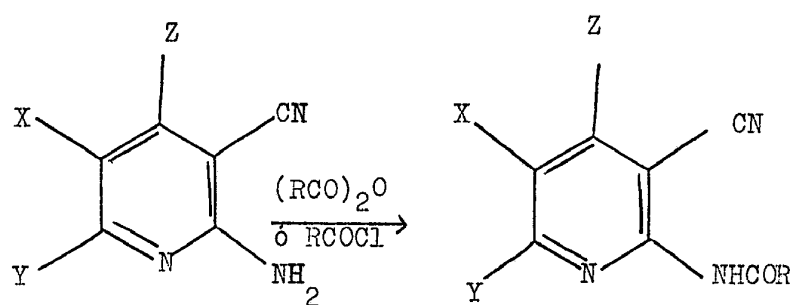


te mencionado.

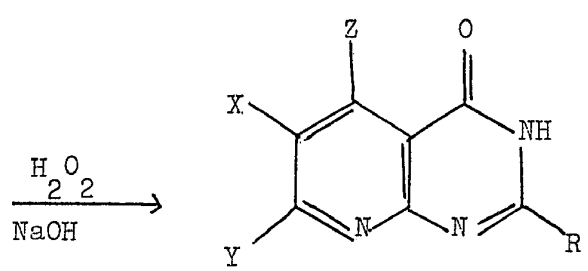
El segundo programa sintético alternativo que conduce a los productos de la presente invención se ilustra de nuevo con la formación de los compuestos de la fórmula I, pero es igualmente aplicable a la preparación de los compuestos de las fórmulas II y III.

5

10



15



20

I

Experimentalmente, la aminocianopiridina requerida en donde X, Y y Z son como se ha manifestado anteriormente, se acila con el anhídrido haluro de ácido apropiado. Como en los programas anteriores, se emplea una cantidad molar

25



de una amina terciaria apropiada como un depurador cuando el haluro de ácido es el agente de acilación.

5 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente inerte a la reacción tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o cloroformo, empleando una cantidad equimolecular de amina y un agente de acilación con tanto así como un exceso de 100 a 200% del último. El tiempo de reacción no es crítico, completándose la reacción o casi completándose en varias horas a temperaturas ambientes. La acilaminocianopiridina intermedia se aísla fácilmente mediante la remoción del solvente y la trituración del residuo con agua.

10 La conversión de los intermedios en los productos finales de la presente invención involucra la hidrólisis parcial de la mitad de ciano en una carboxamida y la ciclización espontánea en los productos deseados. El peróxido de hidrógeno acuoso diluído en peróxido de sodio acuoso diluído a temperaturas de 50° a 70° C., durante unos cuantos minutos hasta varias horas son adecuados para efectuar esta conversión. El producto se aísla mediante acidificación de la mezcla de reacción seguido por filtración de los sólidos. Los materiales de partida que conducen a los productos de la presente invención son ya conocidos en la literatura, o se preparan mediante modificación de los procedimientos de la literatura, o se sintetizan mediante procedimientos que también son la materia objeto de esta invención.



Por ejemplo, los ácidos halogenados, anhídridos y cloruros de ácido, se preparan mediante los métodos dados a conocer por Henne, y otros Diario de la Sociedad Americana Química, 69, 281 (1947), England y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 80, 6442 (1958) y Wagner y Zook, "Química Sintética Orgánica", John Wiley & Son, Inc., Nueva York, Nueva York, 1953, capítulo 18, página 558 y capítulo 17, página 546. El ácido 2-Aminonicotínico y sus derivados se sintetizan de acuerdo con los procedimientos de Taylor y otros, Diario de la Química Orgánica, 19, 1633 (1954), Dornow y otros, Chem. Ber., 84, 296 (1951), Chem. Ber., 73, 542 (1940) y Arch. Pharm., 290, 20 (1951) y Webb y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 66, 1456 (1944). El ácido 4-Aminonicotínico y los derivados del mismo se preparan mediante los procedimientos de Fox, Diario de la Química Orgánica, 17, 547 (1952) y Wang y otros, Tetrahedro, 27, 2581 (1971).

Los compuestos novedosos de la presente invención se ha encontrado que son herbicidas altamente eficaces pueden también aplicarse a la tierra antes de la emergencia de las malas hierbas, es decir, herbicidas de pre-emergencia pueden también aplicarse como herbicidas de posemergencia las malas hierbas que ya crecen en la tierra. Los compuestos preferidos de la presente invención son 2-trifluometil-6-cloropiridó[2,3-d]-pirimidin-4(3H)-



ona, 2-(1,1,2,2-tetrafluoetil)-6-cloropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4(3H)-ona, 2-t-butil-6-cloropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4(3H)-ona y 2-t-butil-6-i-propilpirido[2,3-d]pi-
rimidin-4(3H)-ona.

5 Excepto en lo que se refiere a las sales, los
compuestos de la presente invención únicamente están li-
geramente solubles en agua. Para la aplicación de pose-
mergencia, es necesario que los herbicidas penetren en
el integumento parafinoso que cubre las partes superficia-
10 les de las malas hierbas. Consecuentemente, se prefiere
no utilizar las sales solubles en agua para la aplicación
de posemergencia, puesto que estos compuestos fácilmente
se eliminarán por lavado de la superficie de las malas
hierbas. Los compuestos orgánicos solubles en agua o sus
15 sales de alquilamina, por otra parte, penetran más fácil-
mente en el impegumento parafinoso, por lo tanto se pre-
fieren para aplicación de posemergencia. El término al-
quilamina tal como se emplea en la presente invención,
se quiere dar a entender que abarque las mono-, di- y
20 trialquilaminas, en donde la porción de alquilo contiene
de 1 a 12 átomos de carbono. Las sales de alquilamina pre-
feridas son aquellas que se forman a partir de dodecilami-
na y N, N-dimetildodecilamina.

25 Debido a la necesidad de que penetre en el im-
pegumento parafinoso de la planta, por lo general se pre-



fiere aplicar los compuestos insolubles en agua o sus sales de alquilamina de la presente invención, en la forma de una fase lipofílica. Esto puede lograrse fácilmente estos compuestos o sus sales de alquilamina en solventes orgánicos inmiscibles en agua tales como xileno, keroseno o naftas aromáticas pesadas y aplicando directamente a las malas hierbas las soluciones resultantes. Frecuentemente es deseable ampliar isoporona o isopropanol como solventes. Alternativamente, bajo ciertas circunstancias, podría ser deseable emplear emulsiones o dispersiones acuosas de estas soluciones inmiscibles en agua.

Para aplicación de preemergencia, desde luego es necesario que los herbicidas persistan en la tierra durante un cierto período de tiempo. Debido a esta razón, no serían muy eficaces los compuestos solubles en agua. Sin embargo, se ha encontrado que cantidades considerables de las sales solubles en agua de los compuestos de la presente invención, después de un cierto período de tiempo, se hidrolizarán en forma de ácido libre insoluble en agua ponerse en contacto con la tierra. Consecuentemente, pueden usarse convenientemente para la aplicación de preemergencia las soluciones acuosas de las sales de la presente invención. Las sales preferidas para el uso anteriormente mencionado incluyen las sales de metal alcalino, especialmente las sales de soya y de potasio.



Para aplicación tato preemergente, como posemer-
gente, los compuestos de la presente invención o las sales
anteriormente mencionadas de los mismos pueden aplicarse di-
rectamente o en la forma de soluciones, suspensiones, emul-
5 siones, polvos humectables (más aceite), polvos fluentes,
espolvoriamientos, rociaduras o aerosoles. Las soluciones
de los compuestos solubles en agua o en sus sales pueden
prepararse a partir de los solventes de hidrocarburo an-
teriormente mencionados y con solventes tales como alca-
10 noles y cetonas. Las suspensiones o dispersiones de los
compuestos pueden prepararse fácilmente suspendiendo los
compuestos en agua con la ayuda de un agente humectante
dispersante tales como los fluentes (derivados de poli-
oxialquileno de monolaurato de sorbitán) o alternativamen-
15 te disolviéndolos en un solvente apropiado que puede luego
dispersarse en agua.

Los compuestos pueden también aplicarse como
polvos o espolvoriamientos mezclándose o uniéndose con
portadores inertes tales como talco, tierra de diatomeas,
20 tierra de Batán, caolín y varias otras arcillas. Los ae-
rosoles que contienen los compuestos de la presente inven-
ción pueden también prepararse.

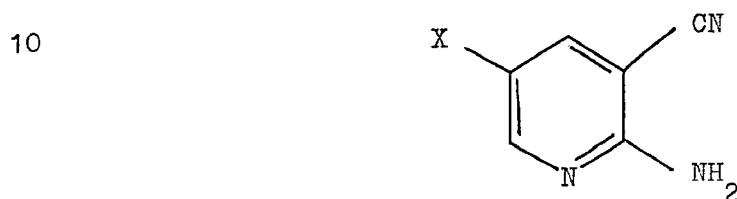
Para herbicidas de preemergencia, el nivel de do-
sificación variará de 0,281 a 11,250 kilogramos por hectá-
25 reas, dependiendo la cantidad exacta del compuesto que se



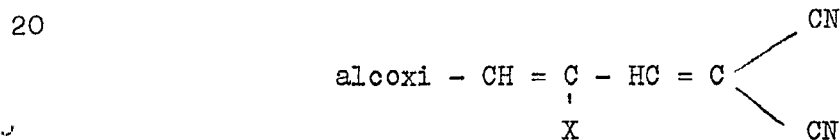
está tomando en cuenta y la mala hierba específica. Para herbicidas de posemergencia, la aplicación a nivel de 0,141 a 5,625 kilogramos por hectárea usualmente es adecuada.

5 Por lo general, un aspecto de la invención estriba en

el procedimiento para preparar un aminonicotilonitrilo de la fórmula:



15 en donde X es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de dicianobutadieno de la fórmula:



25 en donde X es como se ha definido en lo que antecede "alcoxi" contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con amoníaco.

11073
11073

Más específicamente, el primer procedimiento de la presente invención conduce a la preparación de 2-amino-nicotinonitrilo, un compuesto útil como un intermedio para la síntesis de los productos herbicidas de la presente invención. El procedimiento para preparar el 2-amino-nicotinonitrilo consiste (1) poner en contacto proporciones equimolares de 1,1,3,3-tetraalcoxipropano en donde el grupo de alcoxi contiene de uno a 4 átomos de carbono, con malononitrilo en presencia de por lo menos tres equivalentes molares de un anhídrido del ácido alcanóico en donde el ácido alcanóico contiene de 2 a 4 átomos de carbono, a temperatura de 30° a 200° C.; y (2) luego poner en contacto el intermedio, el producto de 1-alcoxi-4,4-diciano-1,3-butadieno, con proporciones equimolares de amoníaco a temperatura de 25° a 100° C.

En el paso inicial de la reacción anteriormente descrita, aún cuando no se requiere un solvente, frecuentemente es deseable emplear un exceso del anhídrido para este objeto.

Las temperaturas de reacción no són críticas, pero se prefiere que la condensación se lleve a cabo a temperaturas elevadas. Aún cuando las escalas de temperatura preferidas son de 50° a 150° C., las temperaturas menores de 50° C., permitirán que la reacción continúe pero a un régimen mucho más lento mientras que aquellas temperaturas



mayores de 150° C., conducen a mayor capacidad de sub-
productos indeseables y no ofrecen ventajas específicas.

5 El grupo de reacción, tal y como lo apreciará
fácilmente una persona experta en el ramo, es una función
de la temperatura como la concentración y la reactividad
inherente de los reactivos, y, por lo general varía de 12
a 76 horas. Se he descubierto además, que el uso de un
catalizador, tal como un ácido de Lewis y en particular
el cloruro de zinc, pueden reducir considerablemente el
10 tiempo de reacción necesario para completar la reacción
para casi completar la reacción. Cuando se emplea dicho
catalizador, la reacción continúa a un régimen que permi-
te que se trate en un período de 2 a 4 horas.

15 Como cantidades catalíticas de los ácidos de
Lewis anteriormente mencionados se proponen cantidades
menos que la cantidad equivalente y además cantidades
tan pequeñas así como de 2,5 por ciento molar. Una esca-
la preferida de 2,5 a 10 por ciento molar de dichos áci-
dos de Lewis, tales como cloruro de zinc, cloruro de alu-
minio o trifluoruro de boro, proporciona un efecto cata-
lítico notable en la condensación anteriormente descrita.
20

El aislamiento del intermedio, el 1-alcoxi-4,4-
diciano-1-3-butadieno, pueden lograrse después de remover-
se la mayoría del exceso del anhídrido, ya sea mediante
25 dilución con agua seguida por filtración de los sólidos o

por medio de destilación.

5 El butadieno anteriormente mencionado de preferencia se pone en contacto con el amoníaco en un solvente, tal como metanol, cloroformo, tetrahidrofurano, benceno o acetoneitrilo, o alternativamente, después de que la mezcla de reacción anteriormente mencionada, se ha concentrado en volumen, el amoníaco disuelto en una solución acuosa puede añadirse a la mezcla de reacción. Esta última variación del procedimiento presente, evita la necesidad del aislamiento y purificación del intermedio de butadieno.

10

Cuando se emplea un solvente no acuoso como la fase de contacto para la reacción del butadieno y el amoníaco, el amoníaco puede hacerse burbujear hacia la solución de reacción o puede añadirse hidróxido de amonio acuoso, o amoníaco disuelto en una solución acuosa.

15

Aún cuando la cantidad de amoníaco necesaria teóricamente es un equivalente molar, se prefiere emplear un exceso de 5 a 50 veces mayor.

Por lo general se prefiere más que la reacción se caliente a temperatura de aproximadamente 30° a aproximadamente 75° C., requiriendo dicha temperatura de reacción un tiempo de reacción de 2 a 12 horas.

20

El producto del procedimiento presente, el 2-aminonicotinonitrilo, se aísla mediante concentración del volumen de la mezcla de reacción seguido por trituración

25



del residuo con un solvente apropiado y filtración.

La modalidad especialmente preferida del procedimiento presente que conduce a la preparación del 2-aminonicotinonitrilo, consiste en la condensación del 1,1,3,3-tetrametoxipropano con malononitrilo en presencia de anhídrido acético y una cantidad catalítica de cloruro de zinc a temperatura de 50° a 150° C., y luego haciendo reaccionar el intermedio, el 1-metoxi-4,4-diciano-1,3-butadieno con amoníaco a temperatura de aproximadamente 30° a aproximadamente 75° C.

Los reactivos de partida para la reacción anteriormente mencionada que conducen a la preparación del 2-aminonicotinonitrilo son reactivos comerciales o se preparan mediante reacciones bien conocidas para aquellas personas expertas en el ramo.

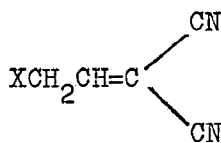
El segundo procedimiento de la presente invención es para preparar los 2-aminonicotinonitrilos de la fórmula:



25 cuyo procedimiento comprende (1) poner en contacto un com-



puesto de la fórmula



5

10

15

en donde X es alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con proporciones equimolares de un ortoformiato de trialquilo en donde el alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de por lo menos dos equivalentes molares de un anhídrido alcanólico, en donde el ácido alcanólico contiene de 2 a 4 átomos de carbono, a temperatura de 75° a 175° C., y (2) luego poner en contacto el intermedio, el producto de 1-alcoxi-2-alquil-4,4-diciano-1,3-butadieno, con proporciones equimolares de amoníaco a temperatura de 25° a 150°C.

20

En teoría, la reacción inicial del procedimiento anteriormente citado, emplea una cantidad equimolar de 1,1-dicianoalquileno y ortoformiato de trialquilo, pero puede emplearse una cantidad tan grande así como de un exceso del 100% del último reactivo.

25

Aún cuando la reacción puede efectuarse pura, se prefiere que se emplee un solvente por lo general un exceso del anhídrido alcanólico.

La reacción, debido a razones prácticas, se lleva



a cabo mejor a temperaturas elevadas, frecuentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, de preferencia de 100° a 150° C.. Las temperaturas de reacción mayores y menores de esta escala se consideran también como siendo funcionables para proporcionar el producto deseado. A las temperaturas anteriormente mencionadas, el tiempo de reacción variará de 12 a 24 horas. Se ha descubierto también inesperadamente, que los ácidos de Lewis y especialmente el cloruro de zinc facilitará esta condensación cuando se emplean en cantidades catalíticas, permitiendo de esta manera una reducción en el tiempo de reacción de aproximadamente 4 a 8 horas.

Mediante cantidades catalíticas se proponen cantidades menores de una cantidad equivalente y además, cantidades tan pequeñas así como de 2,5 por ciento molar. Una escala preferida de 2,5 a 20 por ciento molar de dichos ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, o trifluoruro de boro, proporciona un efecto catalítico inesperado en la condensación anteriormente descrita.

Aún cuando se prefiere debido a razones de economía no aislar y purificar el producto intermedio, la condensación subsecuente del intermedio con amoníaco es precedida por remoción de cualquier exceso de anhídrido alcanóico bajo presión reducida.



El 1-alcoxi-2-alkuil-4,4-diciano-1,3-butadieno residual se pone en contacto con amoníaco, de preferencia en un solvente inerte a la reacción tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo o un alcanol inferior. Aún cuando se necesitan en la práctica unicamente proporciones equimolares de amoníaco, por lo general se hace burbujear un exceso de amoníaco a través de una solución del intermedio en un solvente apropiado, durante un período de tiempo necesario para saturar la solución. Se prefiere además que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura de reflujo del solvente a fin de completar la reacción en un período de tiempo razonable.

El aislamiento del producto se facilita mediante la remoción del solvente al vacío, seguido por trituración del producto residual con un solvente apropiado, seguido por filtración.

La modalidad especialmente preferida del procedimiento anteriormente descrito que conduce a la síntesis de los 2-amino-5-alkuilnicotinonitrilos comprende la condensación de un 1,1-dicianopropileno de la fórmula $XCH_2CH=C(CN)_2$, en donde X es metilo ó i-propilo, con ortoformiato de trietilo en presencia de anhídrido acético a temperatura de aproximadamente 100° C., hasta aproximadamente 150° C., haciendo luego reaccionar el intermedio, el 1-etoxi-2-alkuil-4,4-diciano-1,3-butadieno de la fórmula $C_2H_5OCH=C(X)-CH=C$



(CN)₂, en donde X es metilo o i-propilo, con amoníaco. Se prefiere además que la condensación inicial que emplea el ortoformiato de trietilo, se lleve a cabo en presencia del ácido de Lewis, y cloruro de zinc.

5 Los materiales de partida para el procedimiento anteriormente descrito pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse mediante los procedimientos de la literatura. Por ejemplos, los malononitrilos de alquili-
10 deno de la fórmula $XCH_2CH=C(CN)_2$ se sintetizan de acuerdo con el procedimiento dado a conocer por Cope y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 63, 733 (1941), mientras que los ortoformiatos de trialquilo se preparan mediante el método de Mochel y otros, Diario de la Socie-
dad Americana Química, 70, 2268 (1948).

15 Se considera también dentro del alcance del procedimiento presente, la condensación de 1,1-dicianopropileno de la fórmula $XCH_2C(X)=C(CN)_2$ en donde X es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con los ortoalca-
20 noatos de trialquilo de la fórmula $XCH(O\text{-alquilo})_3$, en donde X es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un anhídrido alcanóico, que se lleva a cabo en ausencia o presencia de un ácido de Lewis y poniendo luego en contacto el intermedio de la fórmula (al-
25 quilo-O)-C(X)=C(X)-C(X)=C(CN)₂ con amoníaco para proporcionar la síntesis de los 2-amino-4,5,6-trialquilnicotino nitrilos.



Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar adicionalmente el alcance de la presente invención y no deben considerarse como limitaciones de la misma.

5

EJEMPLO 1

2-Trifluometil-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

(I; R = CF₃, X = Cl, Y y Z = H)

10

A 500 mililitros de anhídrido trifluoacético, enfriado en un baño de hielo, se añaden en porciones a través de un período de 10 a 15 minutos, 50 gramos (0,29 moles) de ácido 2-amino-5-cloronicotínico, y la solución se agita en frío durante 20 minutos. El baño de enfriamiento se remueve y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de 55°C., bajo una atmósfera de nitrógeno durante 65 horas. El exceso del anhídrido se remueve bajo presión reducida, los vestigios finales de agua y el anhídrido removiéndose mediante codestilación con benceno (60 mililitros) y luego éter de dietilo (50 mililitros), y el residuo sólido se mantiene al vacío durante 30 minutos.

15

20

25

El residuo se disuelve en 1,6 litros de éter de dietilo, y se hace burbujear gas de amoníaco en la solución resultante durante 30 minutos. El precipitado que se forma se filtra, se lava con éter, se seca (86,2 gra-



mos) y se añade a 300 mililitros de hidróxido de sodio acuoso, de concentración 1N en frío (15° C.). La disolución de los sólidos gradualmente se efectúa, seguido por la formación de un precipitado que se filtra. La adición de 300 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concentración 1N al filtrado, da por resultado la formación de mayor cantidad de sólidos que se filtran y se combinan con el primer lote. Los sólidos combinados se disuelven en 1,5 litros de metanol, y la solución turbia resultante se trata con ácido clorhídrico concentrado hasta que se logra un pH de aproximadamente 1,1 (~ de 15 a 20 mililitros de HCl), (de concentración 12N). El precipitado se filtra, se seca parcialmente y se seca al vacío, y se disuelve en acetona caliente. La solución de acetona se seca sobre sulfato de sodio, se concentra hasta sequedad, y el sólido residual se tritura con hexano y se filtra, 23,4 gramos, de temperatura de fusión de 239° a 239,5° C. Se obtiene material adicional, mediante evaporación parcial, del filtrado de metanol acidificado y se combina con la primera cosecha. La recristalización proporciona la muestra analítica, de temperatura de fusión de 239° a 240° C.

Análisis calculado para $C_8H_3ON_3ClF_3$:

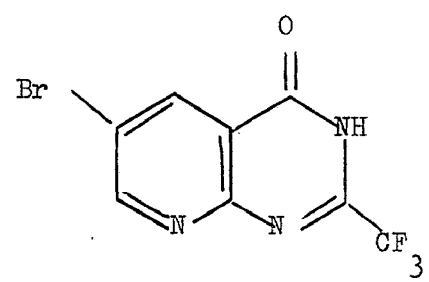
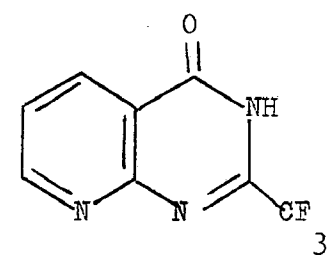
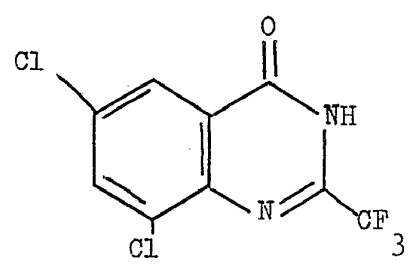
C, 38,49; H, 1,21; N, 16,83

Encontrado: C, 38,81; H, 1,57; N, 16,79.

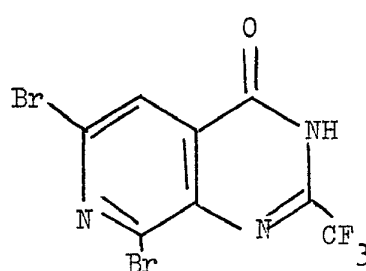
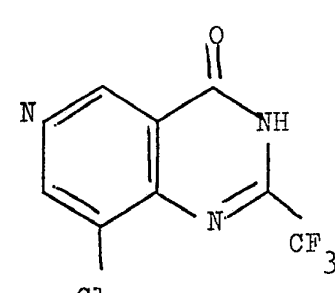


EJEMPLO 2

A partir de los reactivos requeridos y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, se sintetizan los siguientes productos:

<u>PRODUCTO</u>	<u>Temp. de fusión, °C.</u>	<u>Fórmula</u>
	248-250	$C_8H_3ON_3BrF_3$
	270-272	$C_8H_4ON_3F_3$
	220-222	$C_8H_2ON_3ClF_3$



PRODUCTO	Temp. de fusión, °C	Fórmula
5 	241-242	$C_8H_2ON_3Br_2F_3$
10 	208-209	$C_8H_3ON_3ClF_3$

EJEMPLO 3

2-Pentafluoroetil-6-bromopirido[2,3-d]pirimidin-(4(3H)-ona

(I; R = -CF₂CF₃, X = Br, Y y Z = H)

20
Una suspensión espesa que consiste en 2,69 gramos (12,4 milimoles) de ácido 2-amino-5-bromonicotínico en 60 mililitros de tetrahidrofurano y 60 mililitros de acetoni-trilo que contiene 3,74 gramos (37,1 milimoles) de trietil amina se agita a temperatura ambiente mientras que se hacen

25



burbujear hacia la mezcla de reacción 6,75 gramos (37,1 milimoles) de cloruro perfluoropropionilo. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas, se enfría a temperatura ambiente se hace burbujear gas de amoníaco a través de la mezcla durante 1,5 horas. El reflujo se continúa luego durante 18 horas. Se filtran las sales inorgánicas a partir de la mezcla de reacción enfriada y el aceite residual, que queda de la evaporación del filtrado, se trata con 100 mililitros de éter de dietilo. Se filtra mayor cantidad de sales inorgánicas y el filtrado subsecuentemente se concentra hasta formar un aceite. Se añade agua (15 mililitros) al aceite residual y la mezcla se agita mientras que se añade lentamente una cantidad suficiente de ácido clorhídrico de concentración 6N para proporcionar un pH de 1,0. El sólido resultante se recoge mediante filtración, se lava varias veces con agua y se seca al vacío, 534 miligramos, de temperatura de fusión de 200° a 202°C.

Espectro de Masa: Calculado M^+ : 344.

Encontrado: 344.

EJEMPLO 4

Empleando el procedimiento del Ejemplo 3, y a partir de los reactivos químicos apropiados, se preparan los siguientes análogos:



2-pentafluoretil-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (I; R = -CF₂CF₃, X = Cl, Y y Z = H), de temperatura de fusión de 198° a 200°C.;

5 2-pentafluoretilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (I; R = -CF₂CF₃, X, Y y Z = H), temperatura de fusión de 196° a 198° C.;

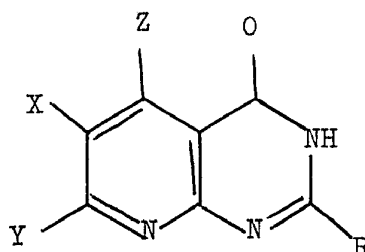
2-t-butilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (I; R = -C(CH₃)₃, X, Y y Z = H), temperatura de fusión de 218° a 220° C.

10

EJEMPLO 5

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 3 a partir de los intermedios requeridos, a fin de proporcionar los siguientes congéneres:

15



3.10.73



	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
	H-	H-	H-	-CF ₂ CHF ₂
	H-	H-	H-	-CF ₂ CHCl ₂
5	H-	Cl-	H-	-CF ₂ CH ₃
	H-	Cl-	H-	-CF ₂ CF ₂ Cl
	H-	Br-	H-	-CF ₂ CHF ₂
	H-	Br-	H-	-CF ₂ CCl ₃
	H-	CH ₃ -	H-	-CF ₂ CH ₃
10	H-	CH ₃ -	H-	-CF ₂ CF ₃
	H-	CH ₃ -	H-	-CF ₂ Cl
	H-	C ₂ H ₅ -	H-	-CF ₂ CF ₂ H
	H-	C ₂ H ₅ -	H-	-CF ₂ CFClH
	H-	<u>n</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-CF ₂ CF ₃
15	H-	<u>n</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-CF ₂ Cl
	H-	<u>i</u> -C ₃ H ₇	H-	-CF ₂ CF ₂ H
	H-	<u>i</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-CF ₂ CH ₃
	H-	<u>t</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₂ CF ₂ Cl
	H-	<u>s</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₂ Cl
20	H-	<u>n</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₂ CF ₃
	H-	<u>n</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CHF ₂

EJEMPLO 6

2-Clorodifluometilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

25

(I; R = CF₂Cl, X, Y y Z = H)



5 A una suspensión espesa de 2,74 gramos (0,02 moles) de 2-aminonicotinamida en 100 mililitros de tetrahidrofurano, bajo una atmósfera de hidrógeno y enfriada a temperatura de 5° C., en un baño de hielo, se añaden por gotas 3,3 gramos (22,5 milimoles) de cloruro de clorodifluoacetil en 20 mililitros del mismo solvente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y los sólidos, que consisten principalmente de hidrocloreuro de 2-aminonicotinamida, se filtran luego. La evaporación del filtrado al vacío proporciona el producto intermedio crudo, que se tritura con éter de dietilo y se filtra, 1,02 gramos de temperatura de fusión de 187° a 189° C.

15 Un gramo del intermedio se forma en una suspensión espesa en 7 mililitros de hidrógeno de sodio de concentración 1N frío durante 5 minutos y la suspensión turbia se filtra subsecuentemente. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 6N y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, 379 miligramos de temperatura de fusión de 219° a 221° C.

Análisis Calculado para: $C_8H_6O_2N_3ClF_2$:

C, 41,49; H, 1,74; N, 18,14

Encontrado: C, 41,79; H, 2,05; N, 18,75.

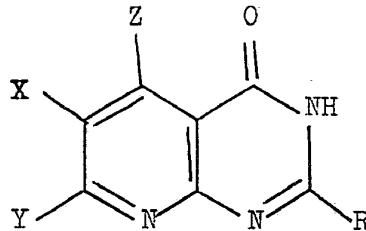
25

EJEMPLO 7



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, y empleando los materiales de partida requeridos, se preparan los congéneres que se enumeran a continuación:

5



10

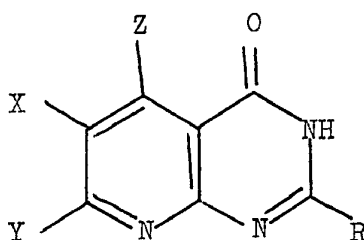
<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>Temperatura de fusión °C.</u>	
H-	H-	H-	-CF ₂ CHFCl	149-151	
H-	Cl-	H	-CF ₂ Cl	219-220	
H-	Cl-	H-	-CF ₂ CHFCl	176-178	
H-	Cl-	H-	-CF ₂ CF ₂ H	203-204	
H-	Br-	H-	-CF ₂ Cl	229-230	
15	H-	Br-	H-	-CF ₂ CFClH	182-183
H-	Br-	H-	-CF ₂ CF ₂ H	214-215	
CH ₃ -	CH ₃ -	H-	-CF ₂ CFClH	201-204	
CH ₃ -	Cl-	H-	-CF ₂ CFClH	216-218	
H-	H-	H-	-CF ₂ CF ₂ H	165-168	
20	H-	Cl-	H-	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	222-224
H-	Cl-	H-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	204-206	
H-	Cl-	H-	-CH(CH ₃) ₂	254-256	
H-	Cl-	H-	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	216-217	
H-	H-	H-	-C(CH ₃) ₃	219-220	

25

71 Oct 1977

EJEMPLO 8

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 6 empleando los materiales de partida apropiados, para proporcionar los siguientes productos:



10

15

20

25

<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
H-	H-	H-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
H-	H-	H-	-ciclo C ₄ H ₇
H-	Br-	H-	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
H-	Br-	H-	-C(CH ₃) ₃
H-	Br-	H-	-ciclo C ₃ H ₅
H-	Cl-	H-	-(CH ₂) ₄ CH ₃
H-	Cl-	H-	-ciclo C ₅ H ₉
CH ₃ -	H-	CH ₃ -	-CF ₃
CH ₃ -	H-	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₂ H
CH ₃ -	H-	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₂ Cl
CH ₃ -	H-	CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂
CH ₃ -	H-	CH ₃ -	-ciclo C ₃ H ₅
CH ₃ -	CH ₃ -	H-	-CF ₂ CH ₃



	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
	CH ₃ -	CH ₃ -	H-	-CF ₂ CF ₃
	H-	CH ₃ -	CH ₃ -	-CF ₂ Cl
	H-	CH ₃ -	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₃
5	CH ₃ -	Cl-	H-	-CF ₂ Cl
	CH ₃ -	Cl-	H-	-CF ₂ CFClH
	H-	Cl-	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₃
	H-	Cl-	CH ₃ -	-CF ₂ CH ₃
	CH ₃ -	Br-	H-	-CF ₂ CF ₂ Cl
10	CH ₃ -	Br-	H-	-ciclo C ₄ H ₇
	CH ₃ -	Br-	H-	-(CH ₂) ₃ CH ₃
	H-	Br-	CH ₃ -	-CF ₃
	H-	Br-	CH ₃ -	-CF ₂ Cl
	H-	Br-	CH ₃ -	-CF ₂ CCl ₃

15

EJEMPLO 9

2-Trifluometil-5,7-dimetil-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (I; R = CF₃, X = Cl, Y y Z = CH₃)

20

Una solución de 1,2 gramos (5,1 milimoles) de hidrocioruro del ácido 2-amino-4,6-dimetil-5-cloro-nicotinico en 15 mililitros de anhídrido trifluoacético se calienta a reflujo durante 22 horas, y el exceso del anhídrido se evapora subsecuentemente al vacío. El intermedio re-

25



sidual se absorbe en 200 mililitros de éter de dietilo, y se filtra y el filtrado se trata con amoníaco durante 20 minutos. El precipitado resultante se filtra y se seca, 1,8 gramos.

5 Con agitación y enfriamiento, se añaden 1,7 partes del intermedio anteriormente citado 4 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y se dejan reposar durante 10 a 15 minutos después de lo cual se añaden 20 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concentración $3N$,
10 y el precipitado resultante se filtra, se lava con una pequeña cantidad de agua y se seca, 888 miligramos, de temperatura de fusión de 226° a 228° C.

Espectro de Masa: Calculado M^+ : 277.

Encontrado: 277.

15

EJEMPLO 10

Mediante un procedimiento semejante a aquel del Ejemplo 9, el hidrocloruro del ácido 2-amino-4,6-dimetilnicotínico y el anhídrido trifluoacético proporcionaron
20 2-trifluometil-5,7-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-
ona (I; R = CF_3 , X, M, Y y Z = CH_3), de temperatura de fusión de 278° a 280° C.

25

Análisis Calculado para $C_{10}H_8ON_3F_3$: C, 49,63;

H, 3,32- N, 17,29.



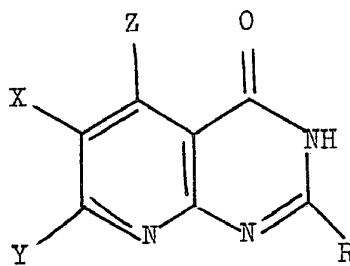
Encontrado: C, 48,90; H, 3,43; N, 17,45.

EJEMPLO 11

5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 9, comenzando con los materiales de partida requeridos para proporcionar los siguientes congéneres:

10



15

20

25

<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
CH ₃ -	Cl-	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₃
CH ₃ -	Cl-	CH ₃ -	-CF ₂ H
CH ₃ -	Cl-	CH ₃ -	-CF ₂ Cl
CH ₃ -	Cl-	CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂
CH ₃ -	Cl-	CH ₃ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
CH ₃ -	Cl-	CH ₃ -	-ciclo C ₃ H ₅
CH ₃ -	Br-	-CH ₃ -	-CF ₃
CH ₃ -	Br-	CH ₃ -	-CF ₂ Cl
CH ₃ -	Br-	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₂ H
CH ₃ -	Br-	CH ₃ -	-CF ₂ CFCl ₂



	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
	CH ₃ -	Br-	CH ₃ -	CF ₂ CF ₂ Cl
	CH ₃ -	Br-	CH ₃ -	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
	CH ₃ -	Br-	CH ₃ -	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
5	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CF ₃
	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CF ₂ Cl
	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₂ H
	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CF ₂ CHFCl
10	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	-ciclo C ₄ H ₇

EJEMPLO 12

15 2-t-Butil-6-cloropirido/2,3-d/pirimidin-4(3H)-ona

(I; R = C(CH₃)₃, X = Cl, Y y Z = H)

20 A una suspensión de 25 gramos (0,12 moles) de
hidrocloruro del ácido 2-amino-5-cloronicotínico en 300
mililitros de piridina seca, enfriada en un baño de agua
de hielo, se añaden por gotas a través de un período de
35 minutos; 30 gramos (0,25 moles) de cloruro de pivaloi-
lo. Cuando se completa la adición, el baño de enfriamien-
to se remueve y la mezcla de reacción se agita a tempera-
25 tura ambiente durante 40 minutos, y luego se somete a tem



peratura de reflujo durante 22 horas.

La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, la piridina se remueve bajo presión reducida y el residuo se agita con 500 mililitros de éter de dietilo. Después de la filtración del hidrocloruro de piridina, se hace burbujear gas de amoníaco a través del filtrado de éter durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtra y se descarta y el residuo, que queda después que se concentra el filtrado, se disuelve en 600 mililitros de cloroformo. Se hace burbujear gas de amoníaco a través de la solución durante 1,25 horas y el precipitado blanco se recoge mediante filtración, 27,7 gramos. Se obtiene una cosecha adicional del producto intermedio mediante concentración del filtrado y trituración del residuo con 200 mililitros de éter, 7,5 gramos.

Una suspensión espesa de 35,2 gramos del intermedio anteriormente citado en 175 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concentración 5N se calienta a temperatura de reflujo durante 2,25 horas. La mezcla se enfría, y la sal de sodio se filtra, se disuelve en 300 mililitros de agua y el pH se ajusta de 11,5 a 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico de concentración 2N. El producto se filtra, se lava con agua (2 veces 200 mililitros), se seca, 18,2 gramos de temperatura de fusión de 275° a 276° C., Una muestra pequeña se recristaliza de metanol para análisis.



Análisis Calculado para $C_{11}H_{12}ON_3Cl$: C, 55,75; H, 6,10;
N, 17,73.

Encontrado: C, 55,44; H, 6,61; N, 17,47

5

EJEMPLO 13

Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 comenzando con los reactivos apropiados para proporcionar los siguientes compuestos: 2-t-butil-6-bromopirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-t-butil-5,7-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-t-butil-5,7-dimetil-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-t-butil-5-metil-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-t-butil-5-metil-6-bromopirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; y 2-t-butil-6-cloro-7-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

15

EJEMPLO 14

2-t-Butil-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

20

(I; R = C(CH₃)₃, X = CH₃, Y y Z = H)

21

25

Una suspensión espesa que consiste en 2-amino-5-metilnicotinonitrilo (1,5 gramos) y 2 mililitros de trietilamina en 50 mililitros de cloroformo se trata con 2 mililitros de cloruro de pivaloilo y 10 mililitros de



71

de acetonitrilo, y la solución resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de dejarse reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con 50 mililitros de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico de concentración 1N. La capa de cloroformo se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra casi hasta sequedad. Los sólidos precipitados de 2-pivaloiloamino-5-metilnicotino- nitrilo, se recogen en dos cosechas y se secan, 600 miligramos y 700 miligramos.

El nitrilo intermedio (1,3 gramos) se forma en una suspensión espesa en 20 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 5N seguido por la adición de 5 mililitros de peróxido de hidrógeno al 3 por ciento y ~ 1 mililitros de etanol. La mezcla de reacción luego se calienta a temperaturas de baño de vapor durante 4 horas y se deja permanecer a temperatura ambiente durante 2 días. La sal de sodio del producto deseado se filtra de la reacción, se lava con acetonitrilo y se suspende en 20 mililitros de agua. Se añade una cantidad suficiente de ácido clorhídrico de concentración 12N a la suspensión para proporcionar un pH de 3, y la mezcla se enfría en un baño de hielo. El producto se filtra, se seca y se recristaliza de etanol, 550 miligramos, temperatura de fusión de 272° a 274° C.



EJEMPLO 15

2-Triluometil-6-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

(I; R = CF₃, X = CH₃, Y y Z = H)

5

Comenzando con 1,5 gramos de 2-amino-5-metilnicotinonitrilo y 1,0 mililitros de anhídrido de trifluoacético, y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, se aísla el producto deseado como un sólido cristalino, 600 miligramos, de temperatura de fusión de 270° a 272° C.

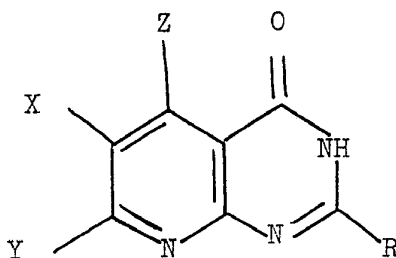
10

EJEMPLO 16

Empleando las materias de partida requeridas y repitiendo de nuevo el procedimiento del Ejemplo 14, se sintetizan las siguientes pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onas.

15

20



3.10.73



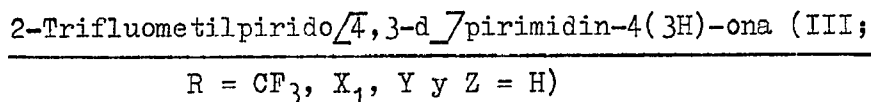
1973

	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
	H-	C ₂ H ₅ -	H-	-CF ₃
	H-	C ₂ H ₅ -	H-	-CH(CH ₃) ₂
5	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	-CF ₃
	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	H-	<u>n</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-CF ₂ CH ₂ Cl
	H-	<u>n</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-CF ₂ Cl
	H-	<u>n</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-ciclo C ₅ H ₉
10	CH ₃ -	<u>n</u> -C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	CH ₃ -	<u>n</u> -C ₃ H ₇ -	CH ₃	-CF ₂ Cl
	H-	<u>i</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-C(CH ₃) ₃
	H-	<u>i</u> -C ₃ H ₇ -	H-	-CH(CH ₃)
	CH ₃ -	<u>i</u> -C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	-CF ₃
15	CH ₃ -	<u>i</u> -C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₂ Cl
	H-	<u>n</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₃
	H-	<u>n</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₂ CF ₂ H
	CH ₃ -	<u>n</u> -C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	-ciclo C ₃ H ₅
	CH ₃ -	<u>n</u> -C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	-CF ₂ H
20	H-	<u>s</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₃
	CH ₃ -	<u>s</u> -C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	-CF ₂ CF ₃
	H-	<u>t</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₃
	H-	<u>t</u> -C ₄ H ₉ -	H-	-CF ₂ CF ₂ Cl
25	CH ₃ -	<u>t</u> -C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	-C(CH ₃) ₃

3.10.73



EJEMPLO 17



5 A una suspensión de 2,39 gramos (15,5 moles)
de 4-aminonicotinato de amonio en 40 mililitros de tetra-
trahidrofurano que contiene 2,44 gramos (31 milimoles)
de piridina seca, y enfriada a temperatura de 5° C., se
añaden con agitación 9,75 gramos (46,5 milimoles) de an-
hídrido trifluoacético en 5 mililitros del mismo solven-
10 te a través de un período de 10 minutos. La mezcla de reac-
ción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos
y luego se calienta a temperatura de reflujo durante 30
minutos.

15 La mezcla de reacción se enfría a temperatura
de 2° C., empleando un baño de agua de hielo, se hace pa-
sar gas de amoníaco a través de la solución a un régimen
moderado durante 5 minutos. La mezcla se calienta de nue-
vo a temperatura de reflujo durante 15 minutos, después de
20 lo cual una cantidad pequeña de los sólidos se filtran y
el filtrado se concentra al vacío hasta un volúmen pequeño.
Una solución saturada de cloruro de sodio (10 mililitros)
se añadió y los sólidos precipitados se filtraron, se la-
varon con agua (3 veces 20 mililitros) y se secaron 1,4
25 gramos, a temperatura de fusión de 263° a 265° C. Una mues-



tra pequeña se recrystalizó de acetonitrilo, a temperatura de fusión de 276° a 278° C.

Espectro de Masa: Calculado M^+ : 215.

Encontrado: 215.

5

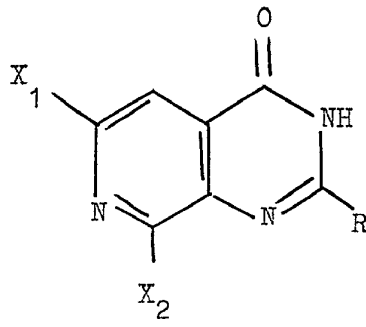
EJEMPLO 18

Se repitió el procedimiento el Ejemplo 17 comenzando con los reactivos requeridos para proporcionar los siguientes congéneros de pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona: 2-difluoclorometil-8-bromopirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-pentafluoetil-5-metil-8-cloropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-i-propil-5,7-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2(1,1,2,2-tetrafluoetil)-7-metil-8-bromopirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-ciclopentil-8-cloropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-s-butil-8-bromopirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-(1,1-difluo-2,2,2-tricloroetil)-5,7-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-trifluometil-5,7-dimetil-8-cloropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-t-butilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-ciclopropil-8-bromopirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-n-pentil-7-metil-8-bromopirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona- 2-difluometil-7-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; y 2-(1,1-difluo-2-cloroetil)-8-cloropirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.



EJEMPLO 19

Se repitió de nuevo el procedimiento del Ejem-
 plo 1 empleando los reactivos químicos de partida apro-
 piados para proporcionar los siguientes análogos de piri-
 do[3,4-d]-pirimidin-4(3H)-ona:



	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R</u>
15	H-	H-	-CF ₃
	H-	H-	-CF ₂ Cl
	H-	H-	-CH ₃ CH(CH ₃) ₂
	Cl-	H-	-CF ₃
20	Cl-	H-	-C(CH ₃) ₃
	H-	Cl-	-CF ₂ CH ₂ Cl
	H-	Cl-	-CF ₂ Cl
	Cl-	Cl-	-ciclo C ₅ H ₉
	Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₄ CH ₃
25	Br-	H-	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃



<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R</u>
Br-	H-	-CF ₃
H-	Br-	-CF ₃
H-	Br-	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Br-	Br-	-CF ₂ CF ₃
Br-	Br-	-CF ₂ CHFCl

EJEMPLO 20

Sal de Amonio de 2-Trifluometil-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se hizo burbujear lentamente gas de amoníaco en una solución de 300 miligramos de 2-trifluometil-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona en 40 mililitros de metanol enfriado a temperatura de 5° C. Después de 10 minutos se interrumpió la entrada de gas y se removió cuidadosamente el metanol al vacío para proporcionar el producto como un sólido de color blanco, 311 miligramos de temperatura de fusión de 212° a 225° C., con descomposición.

EJEMPLO 21

Sal de N,N-dimetildodecilamina de 2-Trifluometil-6-clo-



ropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

5 Se añade, N, N-Dimetildodecilamina (257 miligramos, 1,2 milimoles) a una solución de 300 miligramos (1,2 milimoles) de 2-trifluometil-6-cloropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4(3H)-ona en 10 mililitros de cloroformo y la solución se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. El solvente se remueve al vacío, y el producto se aísla como un aceite cristalino, 546 miligramos.

10 Empleando un procedimiento semejante y a partir de la pirido[2,3-d]-, pirido[4,3-d]- o pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona apropiada y la mono-, di- o trialquilamina requerida, se preparan apropiadamente las sales de amina de los compuestos materia objeto.

15

EJEMPLO 22

Sal de sodio de 2-(1,1,2,2-Tetrafluoetil)-6-cloropirido

[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

20

,

25

A una solución de 400 miligramos (10 milimoles) de hidróxido de sodio disuelto en 30 mililitros de metanol se añaden en porciones 2,8 gramos (10 milimoles) de 2-(1,1,2,2-tetrafluoetil)-6-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, y la solución resultante se agita durante varios minutos. El solvente se remueve bajo presión reducida



y el producto sólido residual se tritura con éter, se filtra y se seca.

De manera semejante, a partir de piridopirimidin-4(3)-ona requerida e hidróxido de metal alcalino, se preparan convenientemente las sales de metal alcalino de los compuestos materia objeto.

EJEMPLO 23

10

2-Aminonicotinonitrilo

A. 1-Metoxi-4,4-diciano-1,3-butadieno

15

Una solución de 2,0 gramos (31 milimoles) de malenonitrilo y 5 gramos (31 milimoles) de 1,1,3,3-tetrametoxipropano en 12 mililitros de anhídrido acético se calienta a temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se destila separando los subproductos de temperatura de ebullición más baja y el solvente del producto. La fracción del producto se diluye con agua y el precipitado resultante se filtra y se recristaliza de isopropanol y agua, 1,0 gramos de temperatura de fusión de 74° a 76° C.

20

B. 2-Aminonicotinonitrilo

25

Se hace burbujear lentamente gas de amoníaco hacia una solución de metanol (10 mililitros) de 500 miligramos (3,7 milimoles) de 1-metoxi-4,4-diciano-1,3-buta-



dieno hasta que la solución se sature. Se interrumpe el flujo del gas y la mezcla de reacción se deja permanecer a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el sólido residual se tritura con una cantidad pequeña de isopropanol, se filtra y se seca, 100 miligramos, temperatura de fusión de 130° a 133° C. Una muestra pequeña se purifica mediante sublimación, de temperatura de fusión de 133° a 134° C.

5

10

EJEMPLO 24

2-Aminonicotinonitrilo (Catalizador de ZnCl₂)

Una solución de 41 gramos (0,25 moles) de 1,1,3,3-tetrametoxipropano en 51 mililitros de anhídrido acético se trata en porciones con 1,5 gramos (0,01 mol) de cloruro de zinc anhidro, durante cuyo período de tiempo la temperatura de la solución se eleva hasta ~ 90° C. Cuando se completa la adición, la temperatura se eleva y se mantienen temperaturas de reflujo mientras que se añaden a través de un período de 1 hora 9,2 gramos (0,14 moles) de malononitrilo en 10 mililitros de anhídrido acético. El flujo se continúa durante 2,5 horas, después de lo cual la solución se enfría y el volumen de la mezcla de reacción se concentra hasta el 50 por ciento bajo presión reducida. El contenido residual se translada a un aparato de destilación y fracción

15

20

25



que destila a temperatura de 122° a 132° C./0,2 milímetros de presión, se aísla proporcionando 7,0 gramos del intermedio deseado.

5 A una solución de 2,68 gramos (0,02 moles) del intermedio anteriormente citado en 120 mililitros de metanol se añaden 105 mililitros de una solución acuosa al 30 por ciento de hidróxido de amonio y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo se disuelve en 200 mililitros
10 de cloroformo y se trata con carbón decolorante. La remoción del solvente de la solución filtrada, seguido por trituración del residuo con éter de petróleo y hexano proporciona el 2-aminonicotinonitrilo, 1,64 gramos de temperatura de fusión 131° a 133° C., que es idéntico a aquel aislado en el Ejemplo 23.
15

EJEMPLO 25

20 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 24 empleando 9,6 kilogramos de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 702 gramos de cloruro de zinc, 2,2 kilogramos de malonitrilo y 12,9 litros de anhídrido acético, con la excepción de que al final del período de reflujo la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a la presión del aspirador a temperatura de 50° C. hasta que se recogieron muy po
25

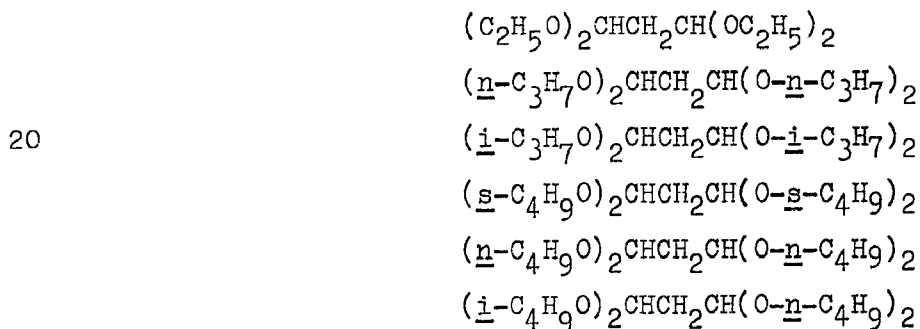


cas cantidades de los materiales volátiles. El residuo se trató luego con un total de 19,976 kilogramos de una solución acuosa al 30 por ciento de hidróxido de amonio sin aislamiento ni caracterización del butadieno inter-
5 mediol.

El reflujo se continuó durante 30 minutos seguido por la adición del hidróxido de amonio acuoso y la mezcla de reacción se trato de manera semejante al Ejemplo 24 en donde, se aisla un total de 1,55 kilogramos del
10 2-aminonicotinonitrilo.

EJEMPLO 26

Se prepara el 2-aminonicotinonitrilo mediante el procedimiento del Ejemplo 23, en donde se emplean los
15 siguientes 1,1,3,3-tetraalcoxipropanos en vez del 1,1,3,3-tetrametoxipropano en el procedimiento del Ejemplo 23A.



25 EJEMPLO 27

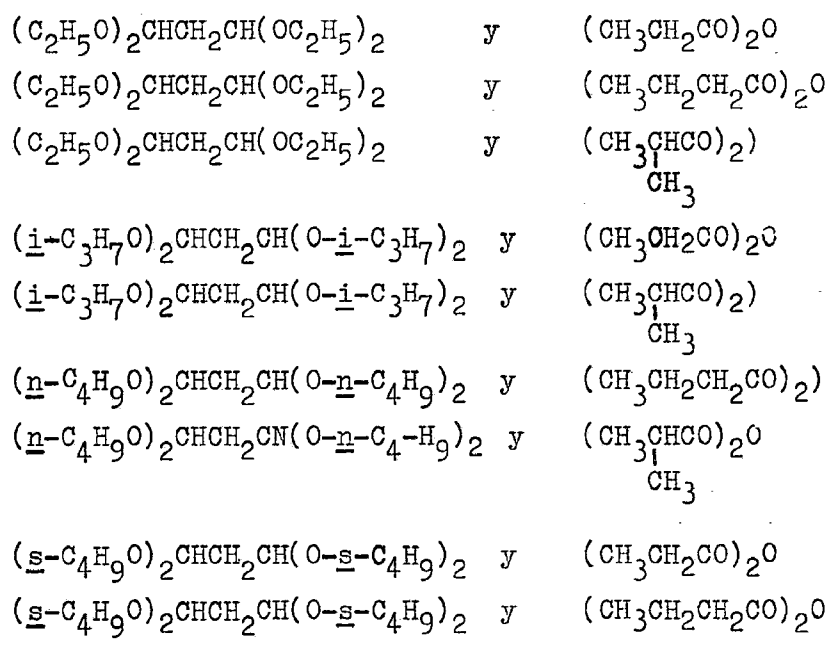


De nuevo se prepara el 2-aminonicotinonitrilo mediante el procedimiento del Ejemplo 23, empleando los reactivos de partida requeridos con la substitución de la siguiente combinación de anhídrido de ácido alcanóico y 1,1,3,3-tetraalcoxipropano en vez del anhídrico acético y el 1,1,3,3-tetrametoxipropano:

5

10

15



20

EJEMPLO 28

2-amino-5-metilnicotinonitrilo

Al malonitrilo de propilideno, formado a través de la condensación de 29,0 gramos (0,5 moles) de propionaldehído con 39,6 gramos (0,5 moles) de malonitrilo de conformidad con el procedimiento de Cope y otros, Diario de

25



la Sociedad Americana, Química, 63, 733 (1941), se añaden 250 mililitros de anhídrido acético y 50 mililitros de ortoformiato de trietilo y la solución resultante se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el intermedio aceitoso residual se absorben 250 mililitros de acetonitrilo. Se hace burbujear gas de amoníaco a través de la solución durante 1,5 hora, y la mezcla de reacción se calienta subsecuentemente a temperatura de reflujo durante 3 horas. El solvente se remueve, la solución filtrada bajo presión reducida y el residuo parcialmente solidificado se tritura con éter de dietilo. El producto crudo se filtra y se recristaliza de un pequeño volumen de isopropanol.

15 EJEMPLO 29

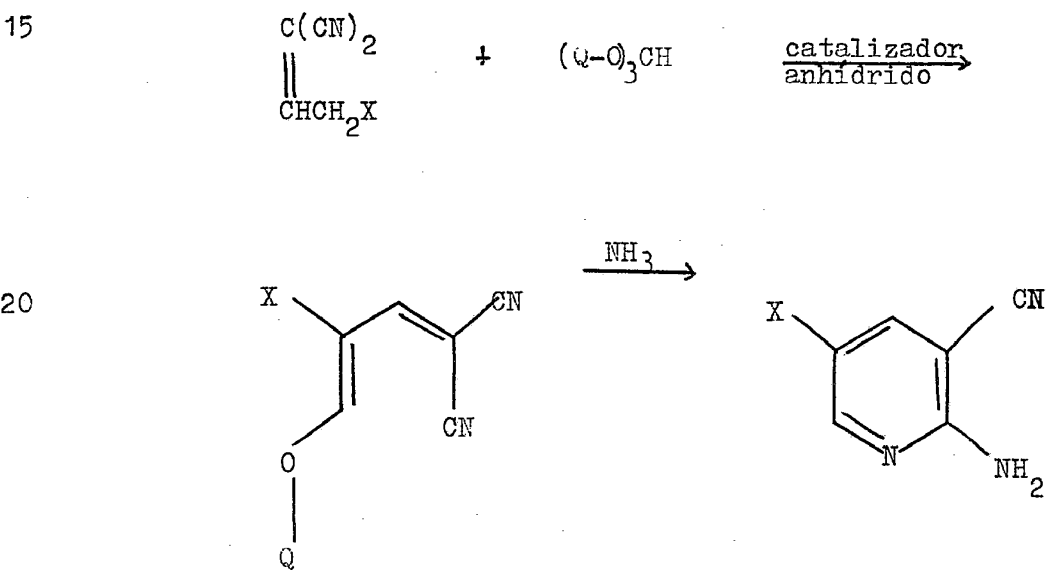
Se repite el procedimiento general del Ejemplo 28, en donde 2,0 gramos de malononitrilo de propilideno, 5 mililitros de ortoformiato de trietilo y 500 miligramos de cloruro de zinc se añaden a 21 mililitros de anhídrido acético y la solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 45 minutos y luego se somete a temperaturas de reflujo durante 6 horas. La reacción se depura al vacío hacia un aceite pesado que se disuelve en 15 mililitros de cloroformo a través del cual se burbujea amoníaco seco du-



5 rante 30 minutos. La solución se calienta a temperatura de reflujo durante una hora, se filtra y se concentra hasta formar un aceite parcialmente cristalizado. La trituración con una cantidad pequeña de etanol, seguida por filtración, proporciona el producto deseado, de temperatura de fusión de 166° a 168° C.

EJEMPLO 30

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 29, empleando el ortoformiato de trialquilo requerido, malonitrilo de alquilideno, anhídrido del ácido alcanóico y catalizador, a fin de proporcionar los productos indicados:





	<u>X</u>	<u>Q</u>	<u>Catalizador</u>	<u>Anhídrido</u>	<u>X</u>
	CH ₃ -	CH ₃ -	ZnCl ₂	(CH ₂ CO) ₂ O	CH ₃ -
	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	BF ₃	(CH ₃ CO) ₂ O	CH ₃ -
	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	AlCl ₃	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO) ₂ O	C ₂ H ₅ -
5	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	ZnCl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	C ₂ H ₅ -
	C ₂ H ₅ -	s-C ₄ H ₉ -	AlCl ₄	(CH ₃ CO) ₂ O	C ₂ H ₅ -
	n-C ₃ H ₇ -	C ₂ H ₅ -	ZnCl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	n-C ₃ H ₇ -
	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	BF ₃	(CH ₃ CHCO) ₂ O CH ₃	n-C ₃ H ₇ -
10	i-C ₃ H ₇ -	CH ₃	ZnCl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	i-C ₃ H ₇ -
	i-C ₃ H ₇ -	C ₂ H ₅ -	BR ₃	(CH ₃ CO) ₂ O	i-C ₃ H ₇ -
	i-C ₃ H ₇ -	n-C ₄ H ₉ -	AlCl ₃	(CH ₃ CH ₂ CO) ₂ O	i-C ₃ H ₇ -
	n-C ₄ H ₉ -	C ₂ H ₅ -	ZnCl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	n-C ₄ H ₉ -
	n-C ₄ H ₉ -	C ₂ H ₅ -	AlCl ₃	(CH ₃ CO) ₂ O	n-C ₄ H ₉ -
15	n-C ₄ H ₉ -	i-C ₃ H ₇ -	ZnCl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	n-C ₄ H ₉ -
	s-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	ZnCl ₂	(CH ₃ CH ₂ CO) ₂ O	s-C ₄ H ₉ -
	s-C ₄ H ₉ -	t-C ₄ H ₉ -	AlCl ₃	(CH ₃ CO) ₂ O	s-C ₄ H ₉ -
	s-C ₄ H ₉ -	s-C ₄ H ₉ -	BF ₃	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO) ₂ O	s-C ₄ H ₉ -
	t-C ₄ H ₉ -	s-C ₃ H ₇ -	ZnCl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	t-C ₄ H ₉ -
20	t-C ₄ H ₉ -	i-C ₃ H ₇ -	BF ₃	(CH ₃ CHCO) ₂ O CH ₃	t-C ₄ H ₉ -

EJEMPLO 31

25

La actividad herbicida de preemergencia y posemer-



gencia de los representativos típicos de los compuestos de la presente invención, se da a conocer a continuación junto con los procedimientos de prueba.

5

Procedimientos de Prueba

Preemergencia

Se siembran especies de malas hierbas apropiadas en envases cuadrados de 10,16 centímetros individuales desechables, se riegan únicamente en las cantidades adecuadas para humedecer la tierra. Las muestras durante veinticuatro horas antes de tratarse.

10

Posemergencia

Se siembran especies de malas hierbas mediante programas de requisito de tiempo de crecimiento en envases cuadrados de 10,16 centímetros individuales desechables, se riegan tal y como se requiere y se mantienen bajo condiciones de invernadero. Cuando todas las malas hierbas han llegado al desarrollo de crecimiento apropiado, generalmente en la etapa de la primera hoja verdadera, se seleccionan aquellos apropiados de los requisitos de prueba para la uniformidad de crecimiento y desarrollo. Un recipiente de 10,16 centímetros de cada mala hierba, se tiene un promedio de 50 (garrachuelo) o más malas hierbas por recipiente individual, se coloca luego en una bandeja portátil para tratarse. Por lo

20

25

3.10.73



general se utilizan ocho recipientes de malas hierbas en cada evaluación.

Formulación y Tratamiento.

5 Los compuestos candidatos se disuelven en acetona o en cualquier otro solvente apropiado, y tal y como se requiere se diluyen en agua que contiene agentes humectantes emulsionantes.

10 Una bandeja portátil de cada uno de los envases de preemergencia y poseemergencia montados sobre una correa de transportador, a velocidad lineal de 2,414 kilómetros por hora hace disparar un microinterruptor que a su vez activa una válvula de solenoide y libera el material de tratamiento. Los compuestos candidatos se descargan como rociaduras a razón de 373,600 litros por hectárea (ajustable) y presión de 13,620 kilogramos (ajustable). Los recipientes de tratamiento de preemergencia y poseemergencia se llevan al invernadero y se retienen en el mismo para la observación.

15 Se utiliza 2,4-D (Acido 2,4-diclorofenoxiacético) como una norma de referencia.

Observaciones

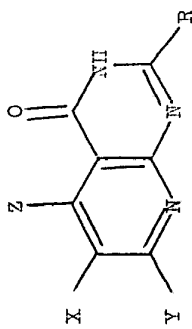
25 Se observaron los tratamientos de poseemergencia diariamente para una respuesta mientras tanto, efectuándose las observaciones finales catorce días después del tratamien



5 to, mientras que las observaciones de preemergencia se llevaron a cabo hasta 21 días después del tratamiento. Cualquiera de los tratamientos que produzcan respuesta dudosa se retienen más allá del período de observación de 14 días o de 21 días hasta que se confirmen las respuestas.

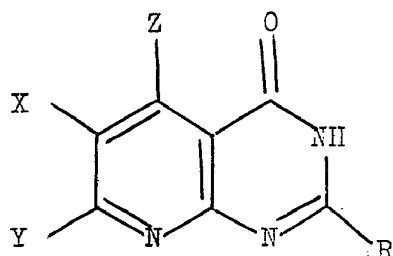
10 Las observaciones incluyen todas las respuestas psicológicas anormales de doblez de talló, curvatura de petiolo, epinastía, hiponastía, retardo, estímulo, desarrollo de raíces, necrosis y características de regulación de crecimiento relacionadas.

15 Los resultados se enumeran en los siguientes cuadros. Los compuestos de la presente invención son particularmente eficaces contra malas hierbas anuales caducas que germinan profundamente de manera poco profunda, tales como el Don Diego Matutino Silvestre (MNG). Esta última mala hierba es especialmente molesta en el cultivo de la planta de frijol de soya.



Pruebas de Preemergencia de Herbicida

Y	X	Z	R	Kgs./ hectarea	Planta #			
					BNG	MNG	JMW	
H	Cl	H	-CF ₃	9:Ne	10:RNe	10:RNe	10:RNe	
				2,250				
				1,125	9:Ne	9:RNe	10:RNe	10:RNe
				0,562	8:Ne	5:R	10:RNe	5:RNe
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₃	2,250	7:RNe	9:RNe	10:RNe	9:RNe
				1,125	5:R	8:RNe	9:RNe	5:RNe
				0,562	3:R	7:RNe	8:RNe	4:RNe
H	H	H	-CF ₂ CF ₃	5,625	0:0	8:Ne	9:RNe	0:0
H	Br	H	-CF ₂ CF ₃	2,250	0:0	6:RNe	9:Ne	0:0
				1,125	0:0	4:RNe	8:RNe	0:0
				0,562	0:0	0:0	3:Ne	0:0
H	Br	H	-CF ₃	2,250	8:Ne	9:Ne	9:RNe	10:Ne
				1,125	5:R	5:RNe	9:RNe	10:RNe
				0,562	4:R	3:Ne	9:RNe	8:Ne
H	H	H	-CF ₂ Cl	5,625	0:0	2:RCl	4:RNe	0:0
H	H	H	-CF ₂ CFClH	5,625	0:0	0:0	3:RNe	0:0



<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./ hectárea</u>	<u>BNG</u>
H	Cl	H	-CF ₃	2,250	9:Ne
				1,125	9:Ne
				0,562	8:Ne
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₃	2,250	7:RNe
				1,125	5:R
				0,562	3:R
H	H	H	-CF ₂ CF ₃	5,625	0:0
H	Br	H	-CF ₂ CF ₃	2,250	0:0
				1,125	0:0
				0,562	0:0
H	Br	H	-CF ₃	2,250	8:Ne
				1,125	5:R
				0,562	4:R
H	H	H	-CF ₂ Cl	5,625	0:0
H	H	H	-CF ₂ CFClH	5,625	0:0



Pruebas de Preemergencia de Herbicida

Planta #

<u>área</u>	<u>ENG</u>	<u>MNG</u>	<u>MSG</u>	<u>JMW</u>
50	9:Ne	10:RNe	10:RNe	10:RNe
25	9:Ne	9:RNe	10:RNe	10:RNe
52	8:Ne	5:R	10:RNe	5:RNe
50	7:RNe	9:RNe	10:RNe	9:RNe
25	5:R	8:RNe	9:RNe	5:RNe
52	3:R	7:RNe	8:RNe	4:RNe
25	0:0	8:Ne	9:RNe	0:0
50	0:0	6:RNe	9:Ne	0:0
25	0:0	4:RNe	8:RNe	0:0
52	0:0	0:0	3:Ne	0:0
50	8:Ne	9:Ne	9:RNe	10:Ne
25	5:R	5:RNe	9:RNe	10:RNe
52	4:R	3:Ne	9:RNe	8:Ne
25	0:0	2:RCl	4:RNe	0:0
25	0:0	0:0	3:RNe	0:0



Pruebas de Preemergencia de Herbicidas

Y		X	Z	R	Kgs./ hectárea	Planta #		
H	Cl	H	-CF ₂ Cl		BNG	MNG	MSG	JMY
		H	-CF ₂ Cl		5,625	10:Ne	10:Ne	10:RNe
					2,250	3:R	6:R	3:RNe
					1,125	0:0	2:R	2:R
H	Cl	H	-CF ₂ CFClH		5,625	10:Ne	10:RNe	10:RNe
					2,250	5:RCl	10:RNe	7:Ne
					1,125	5:RCl	9:RNe	3:Ne
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₂ H		5,625	10:Ne	10:RNe	10:RNe
					2,250	8:RNe	10:Ne	10:RNe
					1,125	7:R	10:Ne	5:RNe
					0,562	0:0	5:Ne	2:RNe
H	Br	H	-CF ₂ Cl		5,625	4:RNe	8:RNe	0:0
H	Br	H	-CF ₂ CFClH		5,625	9:R	10:RNe	10:Ne
					2,250	9:RNe	8:R	2:RNe
					1,125	8:RNe	5:R	0:0
H	Br	H	-CF ₂ CF ₂ H		5,625	9:R	10:Ne	10:Ne
					2,250	10:RNe	9:RNe	8:RNe
					1,125	9:RNe	7:R	5:RNe
					0,562	0:0	7:R	4:R
					0,562	0:0	2:R	0:0
CH ₃	CH ₃	H	-CF ₂ CFClH		11,250	0:0	8:R	5:RNe
CH ₃	Cl	CH ₃	-CF ₃		5,625	10:Ne	10:Ne	10:Ne
CH ₃	H	CH ₃	-CF ₃		2,250	2:Ne	9:RNe	8:RNe
					1,125	0:0	5:R	6:RNe

<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./</u> <u>hectárea</u>	<u>BNG</u>
H	Cl	H	-CF ₂ Cl	5,625	1:Ne
				2,250	0:0
				1,125	0:0
H	Cl	H	-CF ₂ CFClH	5,625	3:RNe
				2,250	0:0
				1,125	0:0
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₂ H	5,625	10:Ne
				2,250	0:0
				1,125	0:0
				0,562	0:0
H	Br	H	-CF ₂ Cl	5,625	0:0
H	Br	H	-CF ₂ CFClH	5,625	7:Ne
				2.250	0:0
				1,125	0:0
H	Br	H	-CF ₂ CF ₂ H	5,625	8:Ne
				2,250	3:R
				1,125	2:R
				0,562	0:0
CH ₃	CH ₃	H	-CF ₂ CFClH	0,562	0:0
CH ₃	Cl	CH ₃	-CF ₃	11,250	2:R
CH ₃	H	CH ₃	-CF ₃	5,625	7:Ne
				2,250	0:0
				1,125	0:0



Pruebas de Preemergencia de Herbicidas

Planta #

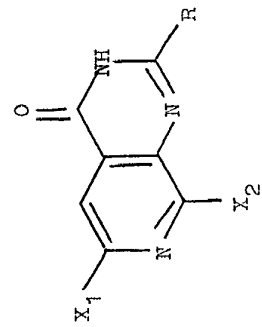
rea

<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MSG</u>	<u>JMW</u>
1:Ne	10:Ne	10:Ne	10:RNe
0:0	3:R	6:R	3:RNe
0:0	0:0	2:R	2:R
3:RNe	10:Ne	10:RNe	10:RNe
0:0	5:RCL	10:RNe	7:Ne
0:0	5:RCL	9:RNe	3:Ne
10:Ne	10:Ne	10:RNe	10:RNe
0:0	8:RNe	10:Ne	10:RNe
0:0	7:R	10:Ne	5:RNe
0:0	0:0	5:Ne	2:RNe
0:0	4:RNe	8:RNe	0:0
7:Ne	9:R	10:RNe	10:Ne
0:0	9:RNe	8:R	2:RNe
0:0	8:RNe	5:R	0:0
8:Ne	9:R	10:Ne	10:Ne
3:R	10:RNe	9:RNe	8:RNe
2:R	9:RNe	7:R	5:RNe
0:0	5:R	7:R	4:R
0:0	0:0	2:R	0:0
2:R	0:0	8:R	5:RNe
7:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
0:0	2:Ne	9:RNe	8:RNe
0:0	0:0	5:R	6:RNe

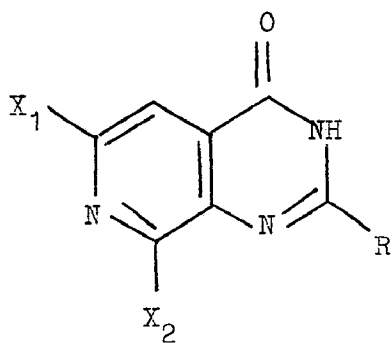


Pruebas de Preemergencia de Herbicida

Y	X	Z	R	Kcs./ hectárea	Planta x			
					BNG	MNG	MST	
H	Cl	H	-C(CH ₃) ₃	2,250	6:RNe	9:Ne	9:Ne	5:RCl
				1,125	4:RNe	10:Ne	8:Ne	7:RNe
H	H	H	-C(CH ₃) ₃	0,562	3:Ne	9:Ne	8:Ne	4:RNe
				5,625	5:Rne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
H	Cl	H	-CH ₂ CH(OH) ₃ 2	2,250	1:Ne	5:RNe	7:Rne	4:RCl
				5,625	8:RNe	9:Ne	10:RNe	10:RNe
H	Cl	H	-CH(OH) ₃ 2	2,250	0:0	0:0	0:0	0:0
				4,500	9:RNe	9:Ne	10:Ne	10:Ne
H	Cl	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	2,250	5:RNe	6:Ne	10:Ne	10:Ne
				1,125	2:R	2:Cl	9:RNe	5:RNe
				5,625	7:R	2:Ne	5:R	5:RNe
H	Cl	H	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	2,500	2:R	0:0	7:RNe	0:0
				1,125	1:R	0:0	0:0	0:0
				5,625	7:RNe	9:Ne	10:RNe	10:RNe
H	Cl	H		1,125	2:R	2:Cl	5:R	3:RNe



<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./ hectárea</u>	<u>BNG</u>
H	Cl	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	2,250	6:RNe
				1,125	4:RNe
				0,562	3:Ne
H	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	5,625	5:Rne
				2,250	1:Ne
H	Cl	H	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	5,625	8:RNe
				2,250	0:0
H	Cl	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4,500	9:RNe
				2,250	5:RNe
				1,125	2:R
H	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	5,625	7:R
				2,500	2:R
				1,125	1:R
H	Cl	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	5,625	7:RNe
				1,125	2:R





Pruebas de Preemergencia de Herbicida

Planta *

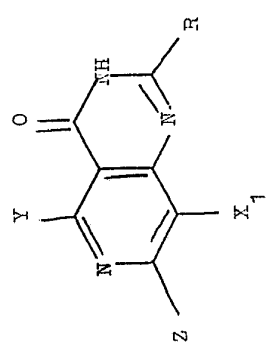
<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>
6:RNe	9:Ne	9:Ne	5:RCl
4:RNe	10:Ne	8:Ne	7:RNe
3:Ne	9:Ne	8:Ne	4:RNe
5:Rne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
1:Ne	5:RNe	7:Rne	4:RCl
8:RNe	9:Ne	10:RNe	10:RNe
0:0	0:0	0:0	0:0
9:RNe	9:Ne	10:Ne	10:Ne
5:RNe	6:Ne	10:Ne	10:Ne
2:R	2:Cl	9:RNe	5:RNe
7:R	2:Ne	5:R	5:RNe
2:R	0:0	7:RNe	0:0
1:R	0:0	0:0	0:0
7:RNe	9:Ne	10:RNe	10:RNe
2:R	2:Cl	5:R	3:RNe



Plantas *

BNC	MNG	MST	JMW
5:R	8:R	9:R	9:R
1:Ne	2:RNL	9:RNe	8:RNe
1:Ne	2:RHY	2:RCL	0:0

X ₁	X ₂	R	Kgs./ hectarea
H	H	-CF ₃	11,250
Cl	Cl	-CF ₃	11,250
Er	Er	-CF ₃	11,250



Y	X ₁	Z	R	Kgs./ hectarea	BNC	MNG	MST	JMW
H	Cl	H	-CF ₃	11,250	3:RNe	9:R	10:R	10:RNe
				9,000	3:Ne	8:R	7:RNe	8:R
				2,250	2:Ne	5:R	5:R	0:0

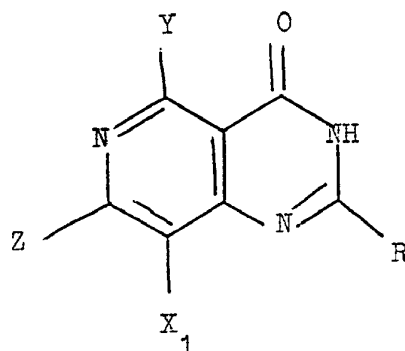
#Plantas (Malas Hierbas Anuales)

- BNG - Pasto de Granero
- MST - Mostaza
- MNG - Lardiego matutino silvestre
- JMW - Estramonio

Daño y Respuesta de la Planta

- R - Retardo o reduci&o
- Ne - Necrosis
- D - Reformado
- C - cáustico

<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./ hectárea</u>	<u>BNG</u>
H	H	-CF ₃	11,250	5:R
Cl	Cl	-CF ₃	11,250	1:N
Br	Br	-CF ₃	11,250	1:N



<u>Y</u>	<u>X₁</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./ hectárea</u>	<u>BNG</u>
H	Cl	H	-CF ₃	11,250	3:F
				9,000	3:N
				2,250	2:N

*Plantas (Malas Hierbas Anuales)

BNG - Pasto de Granero

MST - Mostaza

MNG - Dondiego matutino silvestre

JMW - Estramonio

Dai

R .

Ne

D .

C .



Plantas #

<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>
5:R	8:R	9:R	9:R
1:Ne	2:RN1	9:RNe	8:RNe
1:Ne	2:RHy	2:RCl	0:0

<u>rea</u>	<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>
0	3:RNe	9:R	10:R	10:RNe
0	3:Ne	8:R	7:RNe	8:R
0	2:Ne	5:R	5:R	0:0

Daño y Respuesta de la Planta

R - Retardo o reducido

Ne - Necrosis

D - Deformado

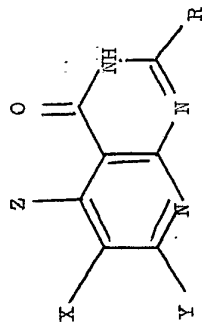
C - cáustico



11

Clasificación de Baño Numérico Herbicida

0 (ningún daño) a
10 (todas las plantas exterminadas).



Y	X	Z	R	Kgs./ hectarea
H	Cl	H	-CF ₃	1, 125
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₃	0, 287
H	H	H	-CF ₂ CF ₃	1, 125
H	H	H	-CF ₂ CF ₃	0, 287
H	Br	H	-CF ₂ CF ₃	2, 250
H	Br	H	-CF ₂ CF ₃	1, 125
H	Br	H	-CF ₃	0, 562
H	Br	H	-CF ₃	2, 250
H	H	H	-CF ₂ Cl	1, 125
H	H	H	-CF ₂ Cl	0, 562
H	H	H	-CF ₂ Cl	2, 250

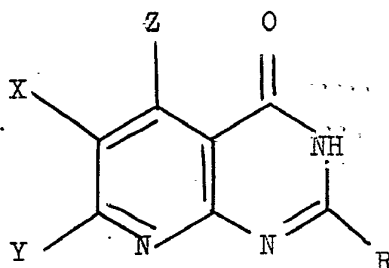
Ro - Raíz
P - Fitotoxicidad
Ep - Epinastia
A - Albinismo
Cl - Clorosis

Pruebas de Posemergencia de Herbicida

BNC	Planta*			JMN
	MNG	MST	JMN	
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne	9:Ne
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	7:Ne	10:Ne	10:Ne	9:Ne
0:0	1:Ne	10:Ne	10:Ne	5:Ne
0:0	1:Ne	10:Ne	10:Ne	6:RNe
0:0	0:0	9:Ne	4:RNe	
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
7:Ne	7:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	9:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	8:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	9:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
2:R	5:RNe	10:Ne	10:Ne	10:Ne

Clasificación de Baño Numérico Herbicida

0 (ningún daño) a
 10 (todas las plantas exterminadas).



<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./</u> <u>hectárea</u>	<u>BNG</u>
H	Cl	H	-CF ₃	1,125	10:Ne
				0,287	10:Ne
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₃	1,125	10:Ne
				0,287	10:Ne
H	H	H	-CF ₂ CF ₃	2,250	0:0
				1,125	0:0
				0,562	0:0
H	Br	H	-CF ₂ CF ₃	2,250	10:Ne
				1,125	10:Ne
				0,562	7:Ne
H	Br	H	-CF ₃	2,250	10:Ne
				1,125	10:Ne
				0,562	10:Ne
H	H	H	-CF ₂ Cl	2,250	2:R



- Ro - Raíz
- P - Fitotoxici^cdad
- Ep - Epinastía
- A - Albinismo
- Cl - Clorosis

Pruebas de Posemergencia de Herbicida

Planta [✕]			
<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	10:Ne	10:Ne	9:Ne
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	7:Ne	10:Ne	9:Ne
0:0	1:Ne	10:Ne	5:Ne
0:0	1:Ne	10:Ne	6:RNe
0:0	0:0	9:Ne	4:RNe
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
7:Ne	7:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	9:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	8:Ne	10:Ne	10:Ne
10:Ne	9:Ne	10:Ne	10:Ne
2:R	5:RNe	10:Ne	10:Ne



110

Pruebas de Posemergencia de Herbicida

		Planta#				Kgs./ Hectárea			
Y	X	Z	R	BNG	MNG	MST	JMW		
H	H	H	-CF ₂ CHFCl	0:0	5:RNe	10:Ne	8:RNe		
H	Cl	H	-CF ₂ Cl	9:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
				8:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
H	Cl	H	-CF ₂ CHFCl	7:Ne	4:Ne	10:Ne	10:Ne		
				10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₂ H	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
H	Br	H	-CF ₂ Cl	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
H	Br	H	-CF ₂ CHFCl	4:RNe	5:Ne	10:Ne	10:Ne		
H	Br	H	-CF ₂ CHFCl	2:RNe	3:Ne	8:Ne	8:Ne		
H	Br	H	-CF ₂ CF ₂ H	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
				9:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
CH ₃	CH ₃	H	-CF ₂ CHFCl	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
CH ₃	Cl	CH ₃	-CF ₃	3:RNe	7:RNe	10:Ne	10:Ne		
CH ₃	H	CH ₃	-CF ₃	0:0	0:0	5:RNe	9:RNe		
				2:Ne	0:0	10:Ne	10:Ne		
CH ₃	Cl	H	-CF ₂ CHFCl	5:RNe	10:Ne	10:Ne	10:Ne		
				2:RNe	2:RNe	10:Ne	0:0		
				2:R	1:Ne	9:Ne	0:0		
				2:Ne	2:Ne	2:Ne	9:Ne		
				1:Ne	2:RNe	9:Ne	0:0		
				1:Ne	1:Ne	9:Ne	0:0		

Y	X	Z	R	Kgs./ Hectárea	
H	H	H	-CF ₂ CHFCl	2,250	BNG
H	Cl	H	-CF ₂ Cl	2,250	0:0
				1,125	9:Ne
				0,562	8:Ne
H	Cl	H	-CF ₂ CHFCl	1,125	7:Ne
				0,562	10:Ne
				0,287	10:Ne
H	Cl	H	-CF ₂ CF ₂ H	1,125	10:Ne
				0,562	10:Ne
H	Br	H	-CF ₂ Cl	1,125	10:Ne
				0,287	4:RNe
H	Br	H	-CF ₂ CHFCl	2,250	2:RNe
				1,125	10:Ne
H	Br	H	-CF ₂ CF ₂ H	1,125	9:Ne
				0,562	10:Ne
CH ₃	CH ₃	H	-CF ₂ CHFCl	2,250	10:Ne
				0,562	3:RNe
CH ₃	Cl	CH ₃	-CF ₃	5,625	0:0
CH ₃	H	CH ₃	-CF ₃	2,250	2:Ne
				0,562	5:RNe
				0,562	2:RNe
CH ₃	Cl	H	-CF ₂ CHFCl	2,250	2:R
				1,125	2:Ne
				0,562	1:Ne
					1:Ne



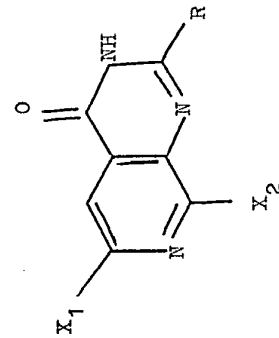
Pruebas de Posemergencia de Herbicida

gs./ hectárea	Planta*			
	<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>
2,250	0:0	5:RNe	10:Ne	8:RNe
1,125	9:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
0,562	8:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
1,125	7:Ne	4:Ne	10:Ne	10:Ne
0,562	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
0,287	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
1,125	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
0,562	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
1,125	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
0,287	4:RNe	5:Ne	10:Ne	10:Ne
2,250	2:RNe	3:Ne	8:Ne	8:Ne
1,125	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
1,125	9:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
0,562	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne
2,250	10:Ne	8:Ne	10:Ne	10:Ne
0,562	3:RNe	7:RNe	10:Ne	10:Ne
5,625	0:0	0:0	5:RNe	9:RNe
2,250	2:Ne	0:0	10:Ne	10:Ne
0,562	5:RNe	10:Ne	10:Ne	10:Ne
0,562	2:RNe	2:RNe	10:Ne	0:0
2,250	2:R	1:Ne	9:Ne	0:0
1,125	2:Ne	2:Ne	2:Ne	9:Ne
0,562	1:Ne	2:RNe	9:Ne	0:0
	1:Ne	1:Ne	9:Ne	0:0



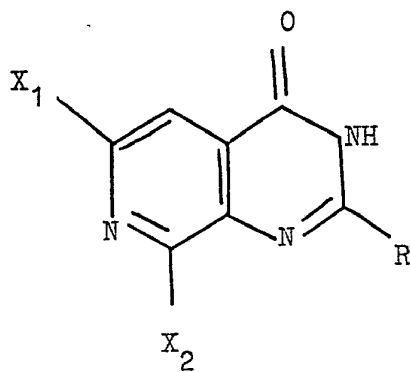
Pruebas de Posemergencia de Herbicida

Y	X	Z	R	Kgs./ hectárea	Plantas*
H	CL	H	-C(CH ₃) ₃	1,125	BNG 5:NeCl 10:Ne 10:Ne
				0,562	MST 10:Ne 10:Ne
				0,287	JMW 8:Ne 10:Ne
H	H	H	-C(CH ₃) ₃	1,125	2:Ne 9:Ne 9:Ne
				0,562	4:RNe 4:RCL 4:RNe 3:RCL
				0,287	1:Ne 2:Ne 2:Ne
H	CL	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2,250	1:Ne 1:CL 1:CL
H	CL	H	-CH(CH ₃) ₂	2,250	2:NeCl 3:Ne 2:Ne
				0,562	4:RNe 10:Ne 10:Ne
H	CL	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	1,125	0:0 9:Ne 7:Ne 10:Ne
				0,562	0:0 4:RNe 10:Ne 9:Ne
H	CL	H	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	1,125	0:0 2:R 2:RNe 7:Ne
				0,562	2:R 1:R 5:R 10:Ne
					1:R 1:R 5:R 9:Ne



Pruet

Y	X	Z	R	Kgs./ hectárea		
H	Cl	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,125	BNG
				0,562	5:NeCl
				0,287	4:NeCl
H	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,125	2:Ne
				0,562	4:RNe
				0,287	1:Ne
H	Cl	H	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,250	1:Ne
H	Cl	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,250	2:NeCl
				0,562	4:RNe
H	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	1,125	0:0
				0,562	0:0
H	Cl	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	1,125	0:0
				0,562	2:R
					1:R





Pruebas de Posemergencia de Herbicida

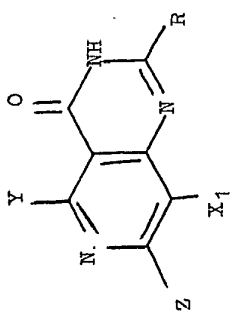
Fecha	Planta*	Planta*			
		<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>
5	5:NeCl	10:Ne	10:Ne	10:Ne
2	4:NeCl	8:Ne	10:Ne	10:Ne
7	2:Ne	7:Ne	9:Ne	9:Ne
5	4:RNe	4:RCl	4:RNe	3:RCl
2	1:Ne	2:Cl	2:Ne	2:RCl
7	1:Ne	1:Cl	1:Cl	1:Cl
0	2:NeCl	3:Ne	2:Ne	3:NeCl
0	4:RNe	4:Ne	10:Ne	10:Ne
2	0:0	9:Ne	7:Ne	10:Ne
5	0:0	4:RNe	10:Ne	9:Ne
2	0:0	2:R	2:RNe	7:Ne
5	2:R	1:R	5:R	10:Ne
2	1:R	1:R	5:R	9:Ne



BNG	MNG	MST	JMW
1:Ne	4:RNe	10:Ne	10:Ne
1:CL	1:NeCL	10:Ne	9:Ne
10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne

Kgs./hectárea
5,625
5,625
5,625

X ₁	X ₂	R
CL	CL	-CF ₃
Br	Br	-CF ₃
H	H	-CF ₃



Planta#			
BNG	MNG	MST	JMW
3:Ne	3:RNe	10:Ne	10:Ne

Kgs./Hectárea
5,625

Y	X ₁	Z	R
H	CL	H	CF ₃

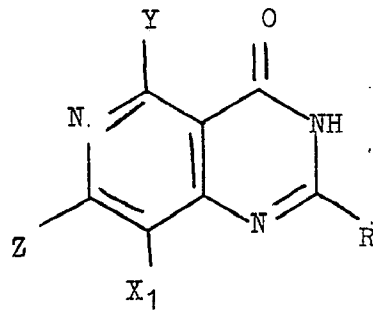
Daño y Respuesta de la Planta

- R - Retardado o reducido
- Ne - Necrosis
- D - Deformado
- C - Cáustico
- Ro - Raíz
- P - Fitotoxicidad
- Ep - Epinastia
- A - Albinismo
- CL - Clorosis

#Plantas (Malas Hierbas Anuales)

- BNG - Pasto de Granero
 - MST - Mostaza
 - MNG - Dondiego matutino silvestre
 - JMW - Estramonio
- Clasificación de Daño Numérico Herbicida
 o (ningún daño) a
 10 (todas las plantas exterminadas).

<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./ hectárea</u>	<u>BN</u>
Cl	Cl	-CF ₃	5,625	1:
Br	Br	-CF ₃	5,625	1:
H	H	-CF ₃	5,625	10:



<u>Y</u>	<u>X₁</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>Kgs./ Hectárea</u>	<u>BNG</u>
H	Cl	H	CF ₃	5,625	3:N

*Plantas (Malas Hierbas Anuales)

BNG - Pasto de Granero	R -
MST - Mostaza	Ne -
MNG - Dondiego matutino silvestre	D -
JMW - Estramonio	C -
<u>Clasificación de Daño Numérico Herbicida</u>	Ro -
o (ningún daño) a	P -
10 (todas las plantas exterminadas).	Ep -
	A -
	Cl -



<u>3/</u> <u>etárea</u>	<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>
,625	1:Ne	4:RNe	10:Ne	10:Ne
.625	1:Cl	1:NeCl	10:Ne	9:Ne
,625	10:Ne	10:Ne	10:Ne	10:Ne

<u>/</u> <u>tárea</u>	<u>Planta²²</u>			
<u>BNG</u>	<u>MNG</u>	<u>MST</u>	<u>JMW</u>	
625	3:Ne	3:RNe	10:Ne	10:Ne

Daño y Respuesta de la Planta

- R - Retardado o reducido
- Ne - Necrosis
- D - Deformado
- C - Cáustico
- Ro - Raíz
- P - Fitotoxicidad
- Ep - Epinastia
- A - Albinismo
- Cl - Clorosis



Preparación A
Acidos Halogenados

a) Acido 2,2-difluo-3-cloropropiónico

5 El ácido 2,2-difluopropiónico, preparado median-
te el método de Henne, y otros, Diario de la Sociedad Ame-
ricana Química, 69, 281 (1947), se somete a cloración me-
diante el procedimiento de England y otros, Diario de la
Sociedad Americana Química, 80, 6442 (1958), en donde el
10 gas de cloro se hace burbujear a través de un tubo de dis-
persión de vidrio calcinado, hacia el ácido de partida en
un matraz de cuarzo equipado con un hueco que contiene una
lámpara de vapor de mercurio, General Electric H85-C3. Des-
pués de irradiarse durante la noche, el producto se desti-
15 la bajo presión reducida.

Empleando los procedimientos indicados en las
referencias enumeradas, se preparan los siguientes ácidos
halogenados no comerciales, como intermedios que conducen
a los productos de la presente invención.

20

LMNC-CF₂CO₂H

	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>Referencia</u>
	H	H	H	a
	H	F	F	b
25	H	Cl	Cl	b



<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>Referencia</u>
Cl	Cl	Cl	b
H	F	Cl	b
F	Cl	Cl	b

5

^aHenne y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 69
281 (1947)

^bEngland y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 80
6442 (1958).

10

Preparación B

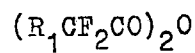
Anhídridos de Acido Halogenado y Cloruros de Aci-
do

a) Anhídridos del Acido fluoalcanóico

15

Los siguientes anhídridos del ácido fluoalcanóico, que no pueden obtenerse comercialmente, se sintetizan a partir de ácido fluoalcanóico correspondiente y pentóxido de fósforo de acuerdo con el método dado a conocer por England y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 80, 6442 (1958), que consiste de una destilación lenta del anhídrido a partir de una mezcla del ácido correspondiente, y pentóxido de fósforo:

20



25

R₁
H

R₁
ClF₂C-



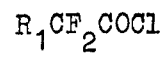
5

<u>R₁</u>	<u>R₁</u>
Cl-	F ₂ HC-
F ₃ C-	FClHC-
CH ₃	FCl ₂ C-

b) Cloruros del ácido Fluoalcanónico

10

Se preparan los siguientes cloruros de ácido a partir del ácido y benzotricloruro, esencialmente mediante el método empleado por England y otros:



15

<u>R₁</u>	<u>R₁</u>
F ₃ C-	Cl ₂ HC-
CH ₃ -	Cl ₃ C-
F ₂ HC-	ClF ₂ C-
Cl-	FClHC-
H	FCl ₂ C-

20

Preparación C

Anhídridos de Acido Alcanónico y Cicloalcanónico y Cloruros de Acido

25

a) Los anhídridos del ácido alcanónico y cicloalcanónico empleados como los reactivos de partida que conducen a la



5 síntesis de los compuestos materia objeto, son substancias químicas comerciales, o pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los procedimientos de la literatura, tales como aquellos que se resumen por Wagner y Zook, en "Química Orgánica Sintética", de John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, Nueva York, 1953, Capítulo 18, página 558.

10 b) De manera semejante, los cloruros del ácido alcanóico y cicloalcanóico pueden obtenerse comercialmente o se dan a conocer en la literatura química, como sintetizándose mediante métodos conocidos por aquellas personas expertas en el ramo y se resumen por Wagner & Zook, en "Química Orgánica Sintética", de John Wiley & Sons., Inc., Nueva York, Nueva York, 1953, Capítulo 17, página 546.

15 Preparación D

Acido 2-Aminonicotínico y Sus Derivados

20 a) El ácido 2-aminonicotínico es un reactivo que puede obtenerse comercialmente, o que puede prepararse fácilmente de acuerdo con el método dado a conocer por Taylor y otros, Diario de la Química Orgánica, 19, 1633 (1954).

b) Acido 2-amino-5-alquilnicotínico

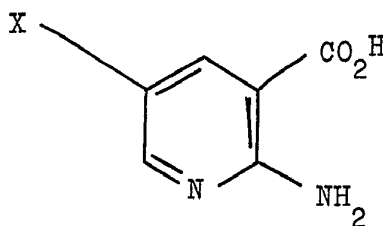
25 Los siguientes ácidos 2-aminonicotínicos se sintetizan de los 2-aminonicotinonitrilos correspondientes del Ejemplo 30 a través de hidrólisis de ácido empleando el pro-



1973

cedimiento de Taylor y otros, Diario de la Química Orgánica,
19, 1644 (1954):

5



10

<u>X</u>	<u>X</u>
CH ₃	t-C ₄ H ₉
C ₂ H ₅	s-C ₄ H ₉
n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉
i-C ₃ H ₇	

15

c) La 2-amino-4,6-dimetilnicotinamida se sintetiza de acuerdo con el método de Dornow y otros, Chem. Ber., 84, 296 (1951).

20

d) El hidrocloreuro del ácido 2-amino-4,6-dimetilnicotínico se prepara mediante una modificación del procedimiento de Dornow y otros, Chem. Ber., 73, 542 (1940), en donde el ácido libre no se libera mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio, sino que se aisla como la sal de hidrocloreuro mediante evaporación de la

25



e) El ácido 2-amino-4,5,6-trimetilnicotínico se prepara de conformidad con el procedimiento de Dornow y otros, Arch. Pharm., 290, 20 (1951).

5 f) Empleando el procedimiento experimental de Dornow, y otros, Chem. Ber., 84, 296 (1951), se sintetiza la 2-amino-5,6-dimetilnicotinamida.

g) Acido 2-amino-5-cloronicotínico e hidrocloreuro

10 Una suspensión de 40,0 gramos del ácido 2-aminonico-
tínico en 2 litros de ácido acético, se agita mientras que
se hace burbujear gas de cloro a través de la mezcla de reac-
ción a un régimen moderado durante 1,25 horas. La solución
resultante se agita a temperaturas ambiente durante 20 horas
y luego se trata con un volumen igual de éter de dietilo. El
15 precipitado resultante del hidrocloreuro del ácido 2-amino-5-
cloronicotínico se filtra, se lava con éter y se seca al va-
cío, a temperatura de 80° C., durante varias horas, 51,0 gra-
mos, de temperatura de fusión de 251° C., (con descomposición).

20 El ácido libre se obtiene tratando la solución acuo-
sa fría de la sal de hidrocloreuro con una cantidad suficien-
te de hidróxido de amonio para proporcionar un pH de 5. El pro-
ducto resultante se filtra, se lava con una pequeña cantidad
de acetona y se seca al vacío.

h) Acido 2-amino-5-bromonicotínico e hidrobromuro.

25 De manera semejante a la Preparación D-g se tratan



por gotas 3,6 gramos del ácido 2-aminonicotínico en 450 mililitros de ácido acético a través de un período de 10 a 15 minutos, con 4 mililitros de bromo en 50 mililitros del mismo solvente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 a 2 horas y luego se diluye con 2 litros de éter de dietilo. El precipitado que se forma, el hidrobromuro del ácido 2-amino-5-bromonicotínico, se filtra y se seca, 5,6 gramos, de temperatura de 280° C., de fusión (con descomposición).

El ácido libre se libera añadiendo una cantidad suficiente de hidróxido de amonio a una solución acuosa de la sal de hidrobromuro para proporcionar una solución de un pH de 5. El ácido libre resultante se filtra de la mezcla enfriada y se seca al vacío.

i) Hidrocioruro del ácido 2-amino-5-cloro-6-metilnicotínico

De amañera semejante a aquella de la Preparación D-g, el ácido 2-amino-6-metilnicotínico, sintetizado mediante el método de Dornow y otros, Chem. Ber., 73, 542 (1940), se somete a cloración en ácido acético para proporcionar el producto deseado.

j) Hidrocioruro del ácido 2-amino-4-metil-5-cloronicotínico

La 3-ciano-4-metilpiridina, Webb y otros, Diario de



5 La Sociedad Americana Química, 66, 1456 (1944), se convierte mediante la secuencia de Taylor y otros, Diario de la Química Orgánica, 19, 1622 (1954), en el ácido 2-amino-4-metilnicotínico, bajo las condiciones de la Preparación D-g se somete a cloración en la posición 5- para proporcionar el intermedio deseado, el hidrocioruro del ácido 2-amino-4-metil-5-cloronicotínico.

k) Hidrobromuro del ácido 2-amino-4-metil-5-bromonicotínico

10 De manera análoga a aquella de la Preparación D-h, el ácido 2-amino-4-metilnicotínico se broma en un solvente de ácido acético para proporcionar los compuestos deseados en buenos rendimientos.

15 l) 2-amino-5-cloro-6- y 4-metilnicotinamida.

20 Cincuenta gramos del hidrocioruro del ácido 2-amino-5-cloronicotínico, se añaden en porciones pequeñas a 185 mililitros de cloruro de acetilo frío (3º C.) que contiene 80 gramos de pentacloruro de fósforo y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado que se forma se filtra, se lava con 150 mililitros de cloruro de metileno y se disuelve parcialmente en 1,2 litros de acetonitrilo. Mientras que se está agitando la solución del cloruro del ácido 2-amino-5-cloronicotínico a temperaturas ambiente, se hace burbujear gas de amoníaco a través

25



1973

5 de la suspensión espesa durante 40 minutos a un régimen moderado. Los sólidos se filtraron y el residuo, que queda después de que el filtrado se concentra hasta sequedad, se disuelve parcialmente en acetona. La suspensión de acetona se filtra y el filtrado se concentra al vacío, para proporcionar 13,9 gramos de la nicotinamida deseada, de temperatura de fusión de 227° a 229° C.

10 De manera semejante, comenzando con el hidrocloreuro del ácido 2-amino-5-cloro-4-metilnicotínico y repitiendo el procedimiento anterior, se prepara la 2-amino-5-cloro-4-metilnicotinamida correspondiente.

m) 2-amino-5-bromo-4- y 6-metilnicotinamida

15 Comenzando con el hidrobromuro del ácido 2-amino-5-bromo-4-metilnicotínico y el hidrobromuro del ácido 2-amino-5-bromo-6-metilnicotínico y repitiendo el procedimiento de la Preparación D-1, se preparan las nicotinamidas correspondientes.

n) Hidrocloreuro del ácido 2-amino-4,6-dimetil-5-cloronicotínico

20 Se hace burbujear gas de cloro a través de una solución de 1,89 gramos de hidrocloreuro de ácido 2-amino-4,6-dimetilnicotínico en 150 mililitros de ácido acético a temperatura de 36° C., hasta 20 a 25 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter de dietilo y se secó, 1,29 gramos, de tem-



peratura de fusión de 232° a 234° C., (con descomposición).

5 o) El ácido 2-amino-4,6-dimetil-5-bromonicotínico se preparó mediante el procedimiento de Dornow y otros, Arch. Pharm. 290, 20 (1951).

p) 2-amino-5-alcoilnicotinonitrilos

1. 2-amino-4-metil-5-etilnicotinonitrilo.

10 A 67,0 gramos (0,5 moles) de malononitrilo de 1-metil-butilideno (Cope y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 63, 733 (1941), se añaden 260 mililitros de anhídrido acético y 50 mililitros de ortoformiato de trietilo y la solución resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 300 mililitros de acetonitrilo. Se hace burbujear gas de amoníaco a través de la mezcla de reacción a un régimen moderado durante 2 horas y la mezcla luego se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. El solvente se remueve de la mezcla filtrada bajo presión reducida, y el material residual se tritura con éter de dietilo. La filtración y el secado proporcionaron el producto crudo deseado.

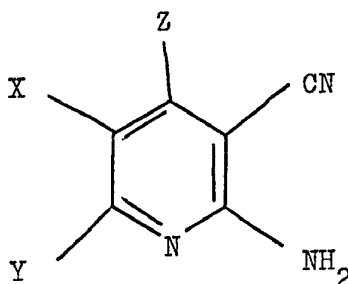
20 Se repite el procedimiento de reacción anteriormente citado empleando los materiales de partida de malononitrilo y orto-éster indicados para proporcionar los 2-aminoni

11 00



cotinonitrilos substituídos correspondientes:

5



10

Materiales de Partida		Producto		
Malononitrilo	orto-éster	Y	X	Z
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	CH_3-	C_2H_5-	CH_3-
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	CH_3-	$n-\text{C}_3\text{H}_7-$	$\text{H}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	CH_3-	$n-\text{C}_3\text{H}_7-$	CH_3-
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	CH_3-	$i-\text{C}_2\text{H}_7-$	CH_3-
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	CH_3-	$n-\text{C}_4\text{H}_9-$	$\text{H}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	CH_3-	$n-\text{C}_4\text{H}_9-$	CH_3-
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	$\text{H}-$	$s-\text{C}_4\text{H}_9-$	CH_3-
$(\text{CH}_3)_3\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	CH_3-	$t-\text{C}_4\text{H}_9-$	CH_3

20

Preparación E

Acido 4-aminonicotínico y sus Derivados

a) El ácido 4-aminonicotínico se sintetiza convenientemente mediante el método de Fox, Diario de la Química Orgánica, 17, 547 (1952) ó de Bachman y otros, Diario de la Química Orgánica,

25



14, 97 (1949).

b) Acido 4-amino-5-bromonicotínico

5 Una solución de 13,8 gramos de ácido 4-aminonico-
tínico en 250 mililitros de ácido acético se trata por go-
tas con 31 gramos de bromo en 75 mililitros del mismo sol-
vente. Después de que se completa la adición, la mezcla de
reacción se agita durante 2 horas adicionales y luego se di-
luye con éter de dietilo. El producto precipitado se suspen-
de parcialmente en agua y se añade una cantidad suficiente
10 de hidróxido de amonio para proporcionar un pH de 5. La mez-
cla se enfría subsecuentemente en un baño de hielo y se fil-
tra. La torta se lava con éter y se seca al vacío.

De manera semejante, a partir del ácido 4-amino-6-
15 metilnicotínico, se prepara el ácido 4-amino-5-bromo-6-metil-
nicotínico correspondiente.

c) El ácido 4-amino-2,6-dimetilnicotínico se sintetiza
de acuerdo con el procedimiento de Wang y otros, Tetrahedro,
27, 2581 (1971).

20 d) Acido 4-amino-4-cloronicotínico

Se hace burbujear lentamente gas de cloro hacia
una solución de 20,7 gramos de ácido 4-aminonicotínico en
225 mililitros de ácido acético. Después de 45 minutos, la
entrada de gas se interrumpe y la mezcla se agita durante
25 la noche. Se añade éter de dietilo (1,5 litros) y el preci-



pitado sólido se filtra. Una suspensión del producto en agua se trata con una cantidad suficiente de hidróxido de amonio para proporcionar un pH de 5. El ácido libre luego se filtra y se seca.

5

Preparación F

Acido 3-aminoisonicotínico y sus Derivados

a) Acido 3-amino-2,6-dibromoisonicotínico

10

Una suspensión espesa de 1,38 gramos de ácido 3-aminoisonicotínico en 25 mililitros de ácido acético y enfriado a temperatura de 15° C., en un baño de agua de hielo, se trata por gotas con 3,2 gramos de bromo en 6 mililitros del mismo solvente. Cuando se completa la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura de 10° a 15° C., durante 30 minutos adicionales y a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade éter de dietilo (300 mililitros) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtra y se seca, temperatura de fusión de 251° a 253° C.

15

20

El ácido libre se libera del hidrobromuro de la manera usual empleando hidróxido de amonio.

b) De manera semejante a la Preparación F-a, se cloran 5,0 gramos de ácido 3-aminoisonicotínico con 5,2 gramos de cloro en 250 mililitros de ácido acético a temperatura de reac

25



5 ción de 15° a 20° C. La dilución de la mezcla de reacción con 700 mililitros de éter de dietilo proporcionó un precipitado que demostró ser el material de partida; el filtrado, al concentrarse hasta sequedad, contiene el producto deseado que se forma en una suspensión espesa varias veces en éter, 2,0 gramos, temperatura de fusión de 235° a 239° C.

10 El ácido libre se genera de la sal de hidrocioruro, mediante tratamiento de una solución acuosa de la sal con hidróxido de amonio a un pH de 5 de la manera anteriormente mencionada.

c) ácido 2- y 6-cloro-3-aminoisonicotínico

15 Una solución de 1,38 gramos de ácido 3-aminoisonicotínico en 15 mililitros de metanol enfriado a temperatura de -45° C., en un baño de acetona y hielo seco, se trató con 800 miligramos de cloro que se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción a un régimen lento. La mezcla de reacción se agitó en frío hasta que la cromatografía de capa delgada indica que el material de partida ha reaccionado completamente.

20 La mezcla se vacía en 50 mililitros de agua y se añade hidróxido de amonio hasta que se logra un pH de 5. El producto crudo se somete a cromatografía de preparación de capa gruesa, a fin de separar los dos productos monoclorados, siendo el 6-isómero el producto predominante. El material que contiene los

25 isómeros separados se raspa de la placa de capa gruesa y los



productos se eluyen con acetonitrilo. La remoción del solvente al vacío, proporciona los dos intermedios mono-clorados.

d) Acido 2- y 6-bromo-3-aminoisonicotínico

5 Se repite el procedimiento de la Preparación F-c empleando el ácido 3-aminoisonicotínico y un equivalente de bromo, para proporcionar una mezcla de los dos mono-bromo isómeros en donde domina el 6-bromoisómero. Los dos isómeros se separan convenientemente, empleando cromatografía de preparación de capa gruesa.
10

Preparación G

1,1,3,3-tetraalcoxipropanos

15 a) Los 1,1,3,3-tetraalcoxipropanos empleados en la síntesis de 2-aminonicotinonitrilo son reactivos comerciales o pueden sintetizarse fácilmente mediante métodos conocidos por aquellas personas expertas en el ramo, por ejemplo aquellos de Protopapova y otros, Zhur. Obsheei. Khim., 27, 57 (1957)
20 (C.A., 51, 11990a), la patente Norteamericana Número 2.823.226, la patente Norteamericana Número 2.786.081 ó la patente Japonesa Número 5327 (C.A., 51, 15557).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en
25 Estados Unidos de América, el 27 de Septiembre de 1972, bajo



el N° 292.645, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

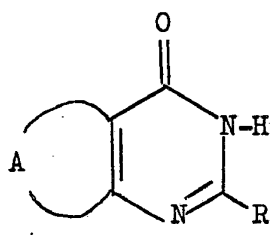
5

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de piridopirimidinas sustituidos en la posición 2 de fórmula:

15

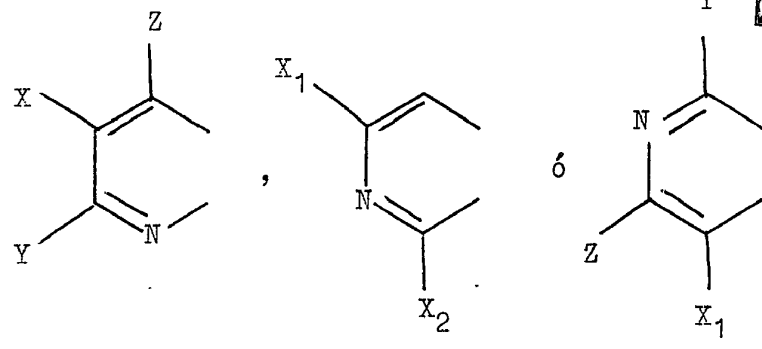


20

y las sales de metal alcalino y de mono-, di- y tri-alquilamina en donde cada grupo de alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono del mismo, en donde: A es

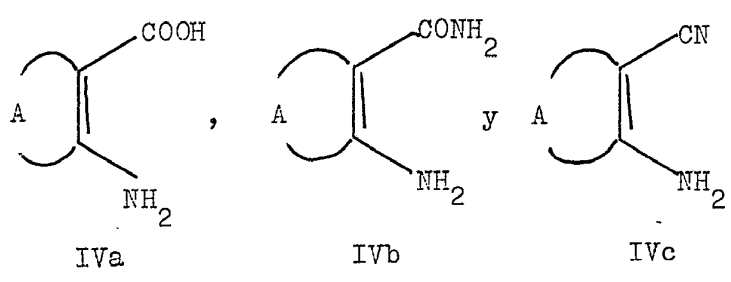
6.7.74





10 R es alquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, ciclo alquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, ó $-CF_2R_1$, en donde R_1 es F, Cl, H ó -CLMN, en donde L, M y N, cada uno es H, F ó Cl; X es H, Cl, Br o alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; X_1 y X_2 cada uno es H, Cl ó Br; y Y y Z cada uno es H ó CH_3 ; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto que se selecciona de aquellos de las fórmulas:

15



25 con un compuesto de la fórmula

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{R} - \text{C} - \text{W} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}$$

en donde W es -Cl ó -O-C-R, y R es como se ha definido en

3.10.73





lo que antecede, y a) en el caso de la Fórmula IV, tratar el producto de la misma con amoníaco y luego, si se desea, con una base acuosa; b) en el caso de la Fórmula IVb tratar el producto de la misma, con una base acuosa; c) en el caso de la Fórmula IVc, tratar el producto de la misma con peróxido de hidrógeno en una base acuosa.

5

2ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de piridopirimidinas sustituidas en la posición 2.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10

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

Madrid,

16 JUL 1974

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Peden

6.774
AMC/

