



ESPAÑA

① ES	⑪ NUMERO ⑫ 432.038	⑩ A2
	⑬ FECHA DE PRESENTACION ⑭ 18.11.74	

P.- 59.084

CERTIFICADO DE ADICION

③① PRIORIDADES	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO 53621/73	19.11.73	G. Bretaña

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑤ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A01N	④⑥ PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA 409.368
------------------------	--	---

④④ TITULO DE LA INVENCIÓN  
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 409.368", solicitada el 6 de Diciembre de 1.972, por: "Un procedimiento para la preparación de compuestos de imidazol"

⑦① SOLICITANTE (ES)  
THE BOOTS COMPANY LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA, Inglaterra

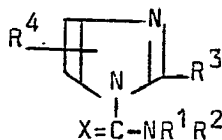
⑦② INVENTOR (ES)  
Maurice William Baker, John Cecil Kerry, Antonin Kozlik, John Ray Marshall, Kenneth John Nichol y David Michael Weighton

⑦③ TITULAR (ES)

⑦④ REPRESENTANTE  
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

Este invento se refiere a nuevos compuestos químicos, a composiciones pesticidas que contienen los compuestos como ingrediente activo y al empleo de los compuestos para la represión de plagas.

Los compuestos del invento tienen la fórmula general siguiente:



en la cual X es oxígeno o azufre, R<sup>3</sup> es alcohilitio, alquilnilitio, aralcohilitio, alcoxialcoholo o alcohilitioalcoholo opcionalmente sustituidos, R<sup>4</sup> es alcoholo o cicloalcoholo, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alcoholo, alquenoilo, alcoxialcoholo o haloalcoholo, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado de morfolino, tiamorfolino, 1-pirrolidinilo y 1-piperidino; y sus sales.

Los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y cuando son alcoholo contienen preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoholo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y n-butilo, siendo metilo el grupo más preferido.

Cuando R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es alquenoilo, contiene preferi-

blemente de 2 a 4 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, alilo o 2-metilalilo. Cuando  $R^1$  o  $R^2$  es un radical alcoxialcoholo contiene preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo 2-metoxietilo y 2-etoxietilo. Los valores de  $R^1$  o  $R^2$  cuando son un radical haloalcoholo contienen preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos adecuadamente por un solo átomo de halógeno elegido entre cloro, flúor y bromo, y los ejemplos incluyen clorometilo y 2-cloroetilo.

Cuando el grupo  $NR^1R^2$  es heterocíclico sustituido puede estar sustituido por ejemplo por 1 a 4 sustituyentes alcoholo, especialmente metilo, unidos a los átomos de carbono del anillo heterocíclico. Dichos grupos heterocíclicos sustituidos por alcoholo incluyen por ejemplo 2,6-dimetilmorfolino, 4-metil-1-piperidino, 2-metil-1-piperidino, 2,6-dimetil-1-piperidino y 2-etil-1-piperidino. El radical heterocíclico  $NR^1R^2$  se elige preferiblemente entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidino y más adecuadamente, morfolino.

Los grupos preferidos de los compuestos son aquellos en los cuales (a) tanto  $R^1$  como  $R^2$  son metilo, (b)  $R^1$  es metilo y  $R^2$  es metilo, etilo o propilo, y (c)  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino. También se prefiere que X sea oxígeno.

El radical  $R^3$  es alcohiltio, alqueniltio, aral  
cohiltio, alcoxialcohilo o alcohiltialcohilo opcionalmen  
te sustituidos. Cuando es alcohiltio opcionalmente susti-  
tuido el radical puede ser ramificado o no ramificado y  
5 como ejemplo se incluyen metiltio, etiltio, propiltio,  
isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, pentiltio y hexil-  
tio. Preferiblemente el grupo alcohiltio contiene de 1 a  
4 átomos de carbono y los radicales especialmente prefe-  
ridos son metiltio y etiltio. El grupo alcohiltio puede  
10 estar sustituido con uno o más sustituyentes tales como  
uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo  
alcoxicarbonilo, un grupo alcohiltio, un grupo alquenil  
oxi o un grupo dialcoholamino. Los ejemplos de estos sus-  
tituyentes incluyen cloro, bromo, flúor, metoxi, etoxi,  
15 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metiltio, etiltio, vinil  
oxi, dimetilamino y distilamino. Los ejemplos particular  
mente preferidos de  $R^3$  cuando es un grupo alcohiltio sus-  
tituido son metoximetiltio, etoxicarbonilmetiltio, metil  
tiometiltio, viniloximetiltio y dimetilaminoetiltio.

20 Cuando  $R^3$  es un grupo alqueniltio opcionalmente  
sustituido puede ser ramificado o no ramificado y puede  
ser, por ejemplo, aliltio opcionalmente sustituido, 2-  
metilaliltio, prop-2-eniltio o but-2-eniltio, y preferi-  
blemente contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Cuando el  
25 radical está sustituido los sustituyentes preferidos son

uno o dos átomos de halógeno tales como por ejemplo, bromo, flúor y especialmente cloro.

Cuando  $R^3$  es un grupo aralcohilitio opcionalmente sustituido es preferiblemente bencilitio o bencilitio sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, nitro, alcoxi, trihalometilo o alcoholo especialmente metilo. Más adecuadamente son uno o dos sustituyentes en el anillo de fenilo. Los ejemplos de tales grupos son bencilitio, 4-clorobencilitio, 2,4-diclorobencilitio, 2-metil-4-clorobencilitio, 2-metilbencilitio, 2,4-dimetilbencilitio, 3-nitrobencilitio, 2-metoxibencilitio, 4-metoxibencilitio y 3-trifluorometilbencilitio.

Cuando  $R^3$  es alcoxialcoholo o alcoholiticoalcoholo opcionalmente sustituido contiene preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y los valores preferidos son metoximetilo y metiltiométilo, especialmente metoximetilo.

El radical  $R^4$  es alcoholo o cicloalcoholo y preferiblemente contiene hasta 10 átomos de carbono. Así cuando  $R^4$  es alcoholo puede ser de cadena lineal o ramificada y puede ser por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, pentilo, terc-pentilo, hexilo, 1,1,2-trimetilpropilo, heptilo, 1,1-dietilpropilo, 2,3,3-trimetilbut-2-ilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo o decilo. Preferiblemente  $R^4$  contiene de 3 a 5 átomos de carbono y

los valores especialmente preferidos de  $R^4$  cuando es un grupo alcoholilo son isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, 1-etilpropilo y terc-pentilo. Cuando  $R^4$  es cicloalcoholilo puede contener, por ejemplo, hasta 8, y más especialmente de 3 a 7, átomos de carbono en el anillo del ciclo.

5 El grupo cicloalcoholilo puede contener opcionalmente uno o más sustituyentes en el anillo, por ejemplo, uno o más sustituyentes de alcoholilo inferior, especialmente metilo. Un sustituyente de alcoholilo inferior está preferible

10 mente en la posición 1 unido al átomo de carbono del cicloalcoholilo enlazado al anillo de imidazol y cuando hay más de un sustituyente en el grupo cicloalcoholilo pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, los valores de  $R^4$  incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclo-

15 butilo, ciclopentilo, 1-metilciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclohexilo, 1-metilciclohexilo que contiene 1, 2 ó 3 sustituyentes de metilo adicionales tales como por ejemplo 1,3-dimetilciclohexilo, 1,4-dimetilciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferiblemente, cuando  $R^4$

20 es cicloalcoholilo, contiene 5 ó 6 átomos de carbono en el anillo del ciclo y es ciclopentilo que contiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes de metilo o ciclohexilo que contiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes de metilo.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I

25 es uno en el cual X es oxígeno o azufre,  $R^3$  es alcoholtilio,

alqueniltio, aralcohiltio, o alcoxialcohilo,  $R^4$  es alcohol o cicloalcohilo, y  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno alcohol, alquenilo, alcoxialcohilo o haloalcohilo, o  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes de alcohol unidos a los átomos de carbono del anillo heterocíclico, seleccionado de morfolino, tiamorfolino, 1-pirrolidinilo y 1-piperidino.

Un compuesto especialmente preferido de fórmula I es uno en el cual X es oxígeno,  $R^3$  es alcoholtilio,  $R^4$  es alcohol, y  $R^1$  y  $R^2$  son ambos metilo o  $R^1$  o  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un grupo morfolino opcionalmente sustituido. Los compuestos de fórmula I en los cuales el grupo  $NR^1R^2$  es morfolino tiene la ventaja adicional de la baja toxicidad en los mamíferos.

En la utilización de sus propiedades peccidas los compuestos del invento se emplean preferiblemente en forma de base libre pero pueden también emplearse en forma de una sal de adición de ácido que puede estar formada con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, perclórico, sulfámico, fórmico, acético, tricloroacético, oxálico, pítrico, bencenosulfónico, dodecilbencenosulfónico, p-toluensulfónico, esteárico, flaviánico, embónico o tetrayodoftálico. Tales

sales son activas como pesticidas en virtud del contenido de catión imidazol de la sal.

Se ha encontrado que los compuestos del presente invento tienen actividad pesticida y pueden, por ejemplo, emplearse para combatir insectos. Se emplean especialmente para reprimir áfidos, tales como, por ejemplo, Aphis fabae, Megoura viciae, Myzus persicae, Phorodon humuli, Eriosoma lanigerum, Brevicoryne brassicae y Acyrtosiphon pisum. Otras especies de insectos que pueden reprimirse incluyen por ejemplo las larvas de la polilla de dorso diamantiño (Plutella maculipennis), las larvas del gusano de la manzana (Cydia pomonella), orugas tales como por ejemplo la mariposa blanca de las coles (Pieris brassicae) y pulgones de las plantas tales como por ejemplo, los pulgones verdes de las hojas de arroz (Nephotettix cincticeps). Además los compuestos son activos frente a la moscarda de la oveja (Lucilia sericata) y ácaros por ejemplo adultos del ácaro de dos manchas (Tetranychus urticae).

Por consiguiente el invento también incluye un pesticida, preferiblemente un insecticida, composición que comprende como ingrediente activo un compuesto del invento junto con un diluyente. El diluyente puede ser un sólido o un líquido, opcionalmente en unión con un agente tensioactivo, por ejemplo, un agente dispersante, un agen

te emulsificante o un agente humectante.

Pueden incluirse en la composición más de un compuesto del invento. Si se desea la composición puede también contener uno o más pesticidas adicionales, tales como los compuestos conocidos que poseen actividad fungicida, acaricida o insecticida. Los ejemplos de compuestos insecticidas incluyen un compuesto de organocloro tal como por ejemplo DDT, hexacloruro de benceno o dicofol; un compuesto de organofósforo tal como por ejemplo fenitrothion, azinphos-metilo, demeton o dimetoato; o un carbamato tal como por ejemplo carbarilo. Los ejemplos de compuestos fungicidas que pueden emplearse, incluyen binapacryl, benomyl, captan y maneb.

La composición del invento puede tomar cualquiera de las formas conocidas en la técnica para la formulación de compuestos pesticidas por ejemplo soluciones, dispersiones acuosas, emulsiones acuosas, polvos finos, polvos dispersables, fumigantes, concentrados emulsificables y gránulos. Tales composiciones incluyen no solamente una composición en una forma adecuada para aplicación sino también una composición principalmente concentrada que requiere la dilución con una cantidad adecuada de agua u otro diluyente antes de la aplicación. Los polvos dispersables y los concentrados emulsificables son ejemplos típicos de tales composiciones primarias.

Como dispersión, la composición comprende un compuesto del invento dispersado en un medio acuoso. A menudo es conveniente suministrar al consumidor una composición primaria que puede diluirse con agua para formar una dispersión de la concentración deseada. La composición primaria puede disponerse en una cualquiera de las formas siguientes. Puede ser una solución dispersable que comprende un compuesto del invento disuelto en un disolvente miscible con el agua con adición de un agente dispersante. Alternativamente puede ser un polvo dispersable que comprende un compuesto del invento y un agente dispersante. Otra alternativa adicional comprende un compuesto del invento en forma de un polvo finamente molido en asociación con un agente dispersante y mezclado íntimamente con agua para dar una pasta o crema que, si se desea, puede añadirse a una emulsión de aceite en agua para dar una dispersión de ingrediente activo en una emulsión de aceite acuosa.

Una emulsión comprende un compuesto del invento disuelto en un disolvente inmiscible con el agua que se transforma en una emulsión con agua en presencia de un agente emulsificante. Una emulsión de la concentración deseada puede formarse a partir de una composición primaria de los tipos siguientes. Puede suministrarse una emulsión de material concentrado incluyendo un compuesto del

invento en combinación con un agente emulsificante, agua y un disolvente inmiscible con el agua. Alternativamente puede suministrarse al consumidor un concentrado emulsificable que incluye una solución de un compuesto del invento en un disolvente inmiscible en agua que contiene un agente emulsificante.

Un polvo fino comprende un compuesto del invento mezclado íntimamente y molido con un diluyente pulverulento sólido, por ejemplo caolín.

Un sólido granular comprende un compuesto del invento asociado con diluyentes similares a los que pueden emplearse en los polvos finos, siendo granulada la mezcla por métodos conocidos. Alternativamente comprende el ingrediente activo absorbido o adsorbido en un diluyente granulado formado previamente por ejemplo tierra de batán, atapulgita o tierra de caliza.

La concentración del ingrediente activo en una composición deseada para la aplicación directa a las plagas está comprendida generalmente en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,005 a 5% en peso. En una composición primaria la cantidad de ingrediente activo puede variar ampliamente y puede ser, por ejemplo, de 5 a 95% en peso de la composición.

También se incluye en el invento un método para combatir plagas que comprende aplicar un compuesto del pre

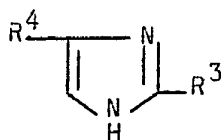
sente invento al emplazamiento de las plagas, es decir, las plagas o su habitat. Una realización particular de este método es un método para proteger plantas de insectos, en particular áfidos, que comprende aplicar un compuesto del presente invento a las plantas o sus entornos.

5 Para exterminar las plagas el compuesto activo puede aplicarse como tal o preferiblemente como una de las composiciones anteriormente descritas. El tratamiento directo es a menudo el método preferido para, por ejemplo, pulverizar, espolvorear o fumigar las plantas infectadas con insectos. Alternativamente el compuesto activo puede aplicarse al terreno en que crecen las plantas como gránulos o como un líquido para irrigación de raíz. En tales casos el compuesto activo es absorbido por las raíces de la planta y confiere protección contra los insectos.

10 Una tasa de aplicación preferida del ingrediente activo está dentro del intervalo de 0,0056 a 11,2 Kg/Ha, más particularmente de 0,012 a 5,60 Kg/Ha. Los compuestos del presente invento pueden emplearse para proteger una variedad de plantas de los áfidos, por ejemplo, plantas ornamentales tales como rosas, y plantas de recolección tales como árboles frutales, cosechas de leguminosas, patatas, lúpulos, remolacha, algodón, maíz, arroz y tabaco.

15 Los compuestos del presente invento pueden prepararse por un procedimiento que comprende hacer reaccio-

nar un imidazol de fórmula general



5

en la cual  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormen-  
te, con un haluro de carbamoilo o haluro de tiocarbamoilo  
de la fórmula general  $Z-CXNR^1R^2$  (III) en la cual  $R^1$ ,  $R^2$  y  
10 X son como se han definido anteriormente y Z es halógeno,  
por ejemplo, cloro o bromo, preferiblemente cloro. La  
reacción se efectúa más adecuadamente en presencia de un  
líquido orgánico inerte como medio de reacción que prefe-  
riblemente es un disolvente para los reaccionantes. Venta  
15 josamente la reacción se efectúa en presencia de una base  
adecuada, por ejemplo, una amina terciaria tal como tri-  
etilamina, piridina o carbonato de metal alcalino, con el  
fin de absorber el haluro de hidrógeno producido en la  
reacción. Alternativamente el imidazol puede hacerse reac-  
20 cionar con un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro  
de sodio, para formar un derivado de metal alcalino susti-  
tuido en N, antes de la reacción con un haluro de fórmula  
III. Para preparar los compuestos por este camino los  
reaccionantes se hacen reaccionar preferiblemente a una  
25 temperatura de 0 a 120°C por ejemplo de 50 a 95°C. Las sa

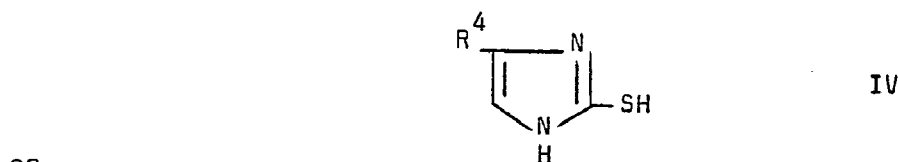
les de este invento pueden prepararse fácilmente por tratamiento del producto así preparado con ácido por métodos bien conocidos.

5 Los compuestos de imidazol de fórmula II en la cual R<sup>3</sup> es alcohilitio, alquenilitio, aralcohilitio, alcoxi alcoholo o alcohilitioalcoholo opcionalmente sustituidos y R<sup>4</sup> es cicloalcoholo o alcoholo que contiene más de un átomo de carbono son compuestos nuevos.

10 Los compuestos de fórmula II en la cual R<sup>3</sup> es alcohilitio, alquenilitio o aralcohilitio opcionalmente sustituidos pueden prepararse, por ejemplo, al hacer reaccionar un tiocionato de metal alcalino con una aminometilcetona apropiada de fórmula general.



para dar un tiol de la fórmula siguiente



25 el cual a su vez, puede ser alcoholado, alquenilado o aralcoholado de acuerdo con métodos bien conocidos para dar los compuestos de fórmula II. Alternativamente, los compuestos de fórmula II en la cual R<sup>3</sup> es alcohilitio, alquenilitio o aralcohilitio opcionalmente sustituidos pue

den prepararse por reacción en presencia de alcali de una alfa-halocetona de la fórmula general  $R^4COCH_2Z$  en la cual Z es un átomo de halógeno con una sal de S-alcoholisotio-uronio de la fórmula siguiente:



en la cual  $R^3$  es como se acaba de definir y A representa un anión adecuado, por ejemplo sulfato o haluro.

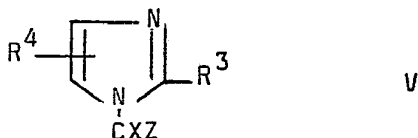
10 Estos compuestos de fórmula II en la cual  $R^3$  es alcoxialcoholo o alcoholtioalcoholo opcionalmente sustituidos pueden prepararse, por ejemplo, condensando un aldehido de la fórmula general  $R^3CHO$  en la cual  $R^3$  es alcoxialcoholo o alcoholtioalcoholo opcionalmente suscitui  
15 dos con una cetona aciloxilada de la fórmula general  $R^4COCH_2B$  en la cual B es aciloxi, en presencia de amoníaco.

Los haluros de carbamoilo o los haluros de tio carbamoilo de la fórmula general III pueden prepararse  
20 por reacción de una amina secundaria de la fórmula general  $R^1R^2NH$  con un haluro de carbonilo o haluro de tiocarbonilo de la fórmula general  $CXZ_2$  en la cual Z es halógeno, preferiblemente cloro, de acuerdo con métodos conoci  
dos.

25 Los compuestos del presente invento también

pueden prepararse por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un haluro de carbamoilo o haluro de tiocarbamoilo de la fórmula general

5

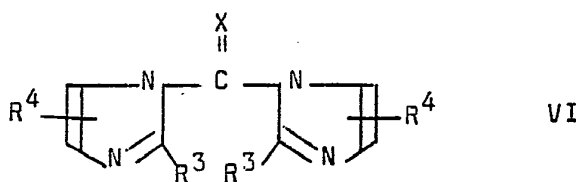


en la cual  $R^3$ ,  $R^4$  y X son como se han definido anteriormente, siendo Z halógeno preferiblemente cloro, con una  
 10 amina secundaria de la fórmula general  $R^1R^2NH$ , siendo  $R^1$  y  $R^2$  como se han definido anteriormente. El compuesto de fórmula V puede prepararse por reacción de un imidazol de fórmula II con un haluro de carbamoilo o tiocarbamoilo de la fórmula  $CXZ_2$  en la cual Z es halógeno.

15

En un método adicional de preparar los compuestos del invento un carbonilbisimidazol o un tiocarbonilbisimidazol de la fórmula general:

20



en la cual  $R^3$ ,  $R^4$  y X son tal como se han definido anteriormente, pueden hacerse reaccionar con una amina secundaria de la fórmula general  $R^1R^2NH$ , siendo  $R^1$  y  $R^2$  tal  
 25

como se han definido anteriormente. El compuesto de fórmula VI puede prepararse haciendo reaccionar un imidazol de la fórmula II con aproximadamente 0,5 proporciones moleculares de un haluro de carbamoilo o tiocarbamoilo CXZ<sub>2</sub> en la cual Z es halógeno.

Se apreciará que las reacciones descritas anteriormente para la preparación de compuestos de la fórmula I pueden dar tanto uno o como los dos productos isómeros, dependiendo de que átomo de nitrógeno del anillo de imidazol esté sustituido (el hidrógeno libre de la molécula de imidazol de fórmula II puede asociarse con cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo). Los productos del presente invento pueden designarse convenientemente como 1-(N,N-carbamoilo disustituido o tiocarbamoilo disustituido)-2-R<sup>3</sup>-4(5)-R<sup>4</sup>-imidazoles y esta designación corresponde a la fórmula I que abarca ambas formas isómeras. El estado corriente del conocimiento de los inventores indica que los productos sólidos de las reacciones descritas anteriormente, después de purificación por técnicas usuales tales como cristalización, se obtienen en muchos casos en forma sustancialmente pura, los compuestos sustituidos en la posición 4. El conocimiento de los inventores también indica que los productos líquidos de las reacciones descritas anteriormente, después de aislamiento por técnicas usuales tales como destilación a vacío, se obtienen en mu

chos casos predominantemente en la forma isómera sustituida en la posición 4. Tales isómeros sustituidos en la posición 4 puede designarse como 1-(N,N-carbamoilo disustituido o tiocarbamoilo disustituido)-2-R<sup>3</sup>-4-R<sup>4</sup>-imidazoles.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento. Cuando están tabuladas las propiedades físicas de los compuestos un sólido se caracteriza por el punto de fusión y un líquido por su punto de ebullición.

#### EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra la preparación de compuestos de acuerdo con el invento.

5,1 ml de cloruro de dimetilcarbamoilo en 20 ml de dioxano anhidro se añadieron a una mezcla de 9,2 g de 2-etiltio-4-terc-butylimidazol y 8,4 ml de trietilamina en 30 ml de dioxano anhidro. Después de calentar la mezcla en un baño de vapor durante 24 horas, se eliminó el clorhidrato de dietilamina y el producto 1-dimetilcarbamoil-2-etiltio-4(5)-terc-butylimidazol se destiló. Tenía un punto de ebullición de 108-111°C a una presión de 0,10-0,12 mm de Hg y al enfriar cristalizó en una forma sólida con un punto de fusión de 45°C.

El 2-etiltio-4-terc-butylimidazol empleado en la reacción anterior se preparó del modo siguiente.

104 g de ftalimida potásica se pusieron en sus

pensión en una solución de 100 g de bromopínacolona en 300 ml de tolueno anhidro. Esta mezcla de reacción se agitó en un baño de vapor durante 18 horas y el sólido precipitado se separó por destilación y se lavó con tolueno.

5 Las aguas de lavado se añadieron al filtrado que se calentó en un baño de vapor para concentrarse. El producto 3,3-dimetil-1-ftalimidobutan-2-ona cristalizó por enfriamiento. Se lavó con petróleo ligero (punto de ebullición 80-100°C) y su punto de fusión era 97-101,5°C. 82,6 g de

10 3,3-dimetil-1-ftalimidobutan-2-ona se llevaron a reflujo durante 10 horas con una mezcla de 460 ml de ácido clorhídrico concentrado, 400 ml de agua y 324 ml de ácido acético. La mezcla se evaporó, se añadieron 360 ml de agua y la solución se enfrió en hielo. El ácido ftálico

15 se separó por filtración y la solución se evaporó de nuevo, disolviéndose el sólido residual en alcohol absoluto caliente. Se añadió éter a la solución enfriada y precipitó como producto el clorhidrato de 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ona, p. de f. 199-200°C.

20 35,2 g de clorhidrato de 1-amino-3,3-dimatilbutan-2-ona y 30 g de tiocianato potásico en 50 ml de agua se calentaron en un baño de vapor durante 2 horas. Después de enfriamiento, el sólido formado se recogió, se lavó con agua y se secó y recristalizó en alcohol metilado industrial para dar 4-terc-butilimidazol-2-tiol,

25

p. de f. 232-234°C. Una solución/suspensión de este material en alcohol metilado industrial se añadió a una solución de 4,5 g de hidróxido sódico y en 100 ml de agua. Luego se añadieron 17,6 g de yoduro de etilo y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El producto resultante se neutralizó haciendo pasar dióxido de carbono y el alcohol metilado se separó por evaporación. El sólido se recogió, se lavó con agua, se secó y por recristalización en tolueno dió 2-etiltio-4-terc-butylimidazol, p. de f. 116,5-120°C.

#### EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra un método de preparar 1-dimetilcarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol.

1,2 g de hidruro sódico en aceite mineral (50% de dispersión) se añadió a 3,4 g de 2-metiltio-4-terc-butylimidazol en tetrahidrofurano anhidro. Cuando el desprendimiento hubo cesado de hidrógeno se añadieron cuidadosamente 2,7 g de cloruro de dimetilcarbamoilo. Se desprendió calor y se formó un precipitado. Después de un período de una hora el sólido se separó y el producto se destiló. Era 1-dimetilcarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol, punto de ebullición 107°C a una presión de 0,07 mm de Hg.

El reaccionante de imidazol utilizado en la preparación anterior se preparó de un modo similar al del 2-

-etil-4-terc-butylimidazol descrito en el Ejemplo 1.

### EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra un método adicional de preparar compuestos de acuerdo con el invento.

5                   A una solución agitada de 11,3 g de 2-metoxi-  
metil-4-terc-butylimidazol en 30 ml de tetrahidrofurano  
y 20 ml de trietilamina se añadieron 8 g de cloruro de  
dimetilcarbamoilo. La mezcla resultante se hirvió a re-  
flujo durante 3 horas y luego se diluyó con cloruro de  
10 metileno, se lavó con agua y la solución de cloruro de  
metileno se secó luego sobre sulfato magnésico. La evapo-  
ración del disolvente dejó un residuo que se destiló ba-  
jo presión reducida dando el producto, 1-dimetilcarbamoil-  
-2-metoximetil-4(5)-terc-butylimidazol, punto de ebulli-  
15 ción 106-108°C a una presión de 0,1 mm de Hg.

El reaccionante de imidazol utilizado en la pre-  
paración anterior se preparó del siguiente modo.

20                   A una solución de 123 g de acetato potásico en  
1200 ml de metanol se añadieron 143 g de bromopinacolona.  
Esta mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 horas,  
luego se enfrió y se filtró. El filtrado se añadió con  
agitación a una solución de 320 g de acetato cúprico mono-  
hidratado en 1600 ml de amoníaco al 25% y 1400 ml de agua,  
seguido por adición de 100 g de solución acuosa al 77% de  
25 metoxiacetaldehído. La temperatura de la mezcla de reac-

ción se mantuvo en 30-40°C durante una hora y la mezcla se calentó luego en un baño de vapor durante 4 horas más. Después de enfriar durante una noche, se recogió la sal de cobre insoluble, se lavó con agua y se puso en suspensión en 500 ml de ácido acético 4N. Se añadió una solución de 133 g de ferricianuro potásico en 400 ml de agua y el complejo de cobre de precipitado se separó y lavó con agua. Los líquidos sobrenadantes combinados fueron alcalinizados (pH = 9-10) con hidróxido sódico 5N y se extrajeron con éter. Los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se recristalizó en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) para dar el producto, 2-metoximetil-4-terc-butylimidazol, p. de f. 65-66°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo.

- 1-dimetilcarbamoil-2-metoximetil-4-(5)-sec-butylimidazol, punto de ebullición 108-110°C/0,01 mm.
- 1-dimetilcarbamoil-2-metoximetil-4(5)-(1-metilciclopentil)imidazol, punto de ebullición 132-134°C/0,2 mm.
- 1-morfolinocarbonil-2-metoximetil-4(5)-(1-metilciclopentil)imidazol, punto de fusión 150-152°C.
- 1-(N-metil-N-etilcarbamoil)-2-metoximetil-4(5)-

-terc-butylimidazol, punto de ebullición 112-114°C/0,2 mm.

1-(N-metil-N-etilcarbamoil)-2-metoximetil-4(5)-sec-butylimidazol, punto de ebullición 116-118°C/0,25 mm.

5

1-dimetilcarbamoil-2-metoximetil-4(5)-1(1-etilpropil)-imidazol, punto de ebullición 118-120°C/0,1 mm.

10

1-dimetilcarbamoil-2-metoximetil-4(5)-(1-metilciclohexil)imidazol, punto de ebullición 145-146°C/0,1 mm.

1-dimetilcarbamoil-2-metoximetil-4(5)-terc-pentilimidazol, punto de ebullición 115°C/0,2 mm.

15

1-morfolinocarbonil-2-metoximetil-4(5)-terc-pentilimidazol, punto de ebullición 138-140°C/0,1 mm.

1-morfolinocarbonil-2-metoximetil-4(5)-terc-butylimidazol, punto de fusión 57-58°C.

Los siguientes productos intermedios se aislaron en el transcurso de la preparación de los compuestos anteriores:

20

2-metoximetil-4-sec-butylimidazol, punto de ebullición 122-124°C/0,6 mm

2-metoximetil-4-(1-metilciclopentil)imidazol, punto de ebullición 126-128°C/0,3 mm

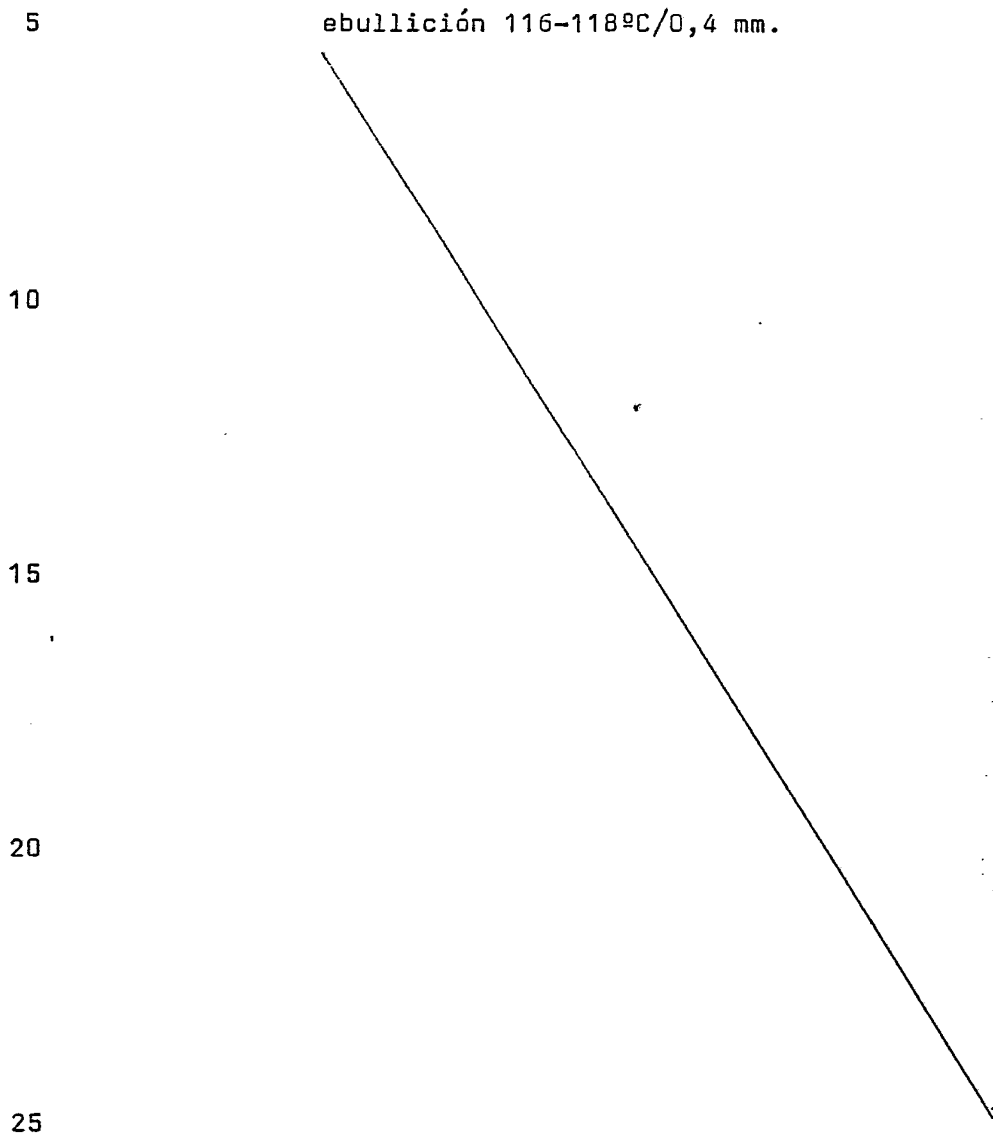
25

2-metoximetil-4-(1-etilpropil)imidazol, punto de

ebullición 126-128°C/0,2 mm

2-metoximetil-4-(1-metilciclohexil)imidazol, punto de ebullición 142-144°C/0,5 mm

2-metoximetil-4-terc-pentilimidazol, punto de ebullición 116-118°C/0,4 mm.



EJEMPLO 4

Compuestos del invento

Los siguientes compuestos de carbamimidazol de la fórmula general I (X = oxígeno) se prepararon de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Estado físico y constante</u>
metil	metil	benciltio	terc-butilo	sólido, 65-67°C
metil	metil	4-clorobenciltio	terc-butilo	sólido, 96-97°C
metil	metil	propiltio	terc-butilo	sólido, 69-71°C
etil	etil	metiltio	terc-butilo	líquido, 114-116°C/0,1 mm
metil	metil	isopropiltio	terc-butilo	sólido, 64-66°C
metil	metil	aliltio	terc-butilo	sólido, 65-67°C
metil	metil	n-pentiltio	terc-butilo	líquido, 132-136°C/0,08 mm
metil	metil	n-butiltio	terc-butilo	líquido, 126-128°C/0,2 mm
metil	metil	etiltio	sec-butilo	líquido, 103°C/0,08 mm
metil	metil	metiltio	sec-butilo	líquido, 100°C/0,05 mm
metil	metil	propiltio	sec-butilo	líquido, 108°C/0,06 mm
metil	metil	etiltio	isopropilo	líquido, 115°C/0,11 mm
metil	metil	metiltio	isopropilo	líquido, 116-120°C/0,65 mm
metil	metil	metiltio	1-metilciclohexilo	sólido, 75-76°C
metil	metil	etiltio	1-metilciclohexilo	sólido, 114-117°C
metil	metil	propiltio	1-metilciclohex	sólido, 62-64°C
metil	metil	metiltio	1-etilpropilo	líquido, 120-122°C/0,15 mm

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>Estado físico y constante</u>
metil	metil	etiltilio	1-etilpropilo	líquido, 120-122°C/0,15 mm
metil	etil	etiltilio	terc-butilo	sólido, 93-94°C
metil	metil	etiltilio	ciclohexilo	sólido, 148°C
metil	metil	etiltilio	1-metilciclopentilo	líquido, 126-128°C/0,05 mm
metil	metil	2-metilaltilio	terc-butilo	líquido, 116-118°C/0,1 mm
metil	metil	etiltilio	terc-pentilo	líquido, 114-116°C/0,1 mm

Productos intermedios

Los imidazoles siguientes de la fórmula general II se prepararon de un modo similar al que se ha descrito para la preparación de 2-etiltio-4-terc-butylimidazol en el Ejemplo 1.

	<u>R3</u>	<u>R4</u>	<u>Estado físico y constante</u>
1	benciltilio	terc-butilo	sólido, 133°C.
2	4-clorobenciltilio	terc-butilo	sólido, 176°C.
3	propiltio	terc-butilo	sólido, 101-103°C.
	metiltio	terc-butilo	sólido, 149°C.
	isopropiltio	terc-butilo	sólido, 160-162°C.
	aliltio	terc-butilo	sólido, 118-119°C
	n-pentiltio	terc-butilo	sólido, 96-98°C.
	n-butiltio	terc-butilo	sólido, 79-80°C.
	etiltilio	sec-butilo	líquido, 115°C/0,16 mm
	metiltio	sec-butilo	sólido, 74°C.
	propiltio	sec-butilo	líquido, 106°C/0,04 mm

Estado físico  
y constante

R<sup>4</sup>

isopropilo sólido, 96-98°C.  
isopropilo sólido, 96-98°C.  
1-metilciclohexilo líquido, 126-130°C/0,1 mm  
1-metilciclohexilo sólido, 74-75°C.  
1-metilciclohexilo sólido, 105-106°C.  
1-etilpropilo líquido, 116-118°C/0,2 mm  
1-etilpropilo líquido, 118-120°C/0,1 mm  
ciclohexilo sólido, 110-111°C  
1-metilciclopentilo sólido, 69-70°C.  
terc-butilo sólido, 104-105°C.  
terc-pentilo sólido, 85°C.

R<sup>3</sup>

etiltilio  
metiltilio  
metiltilio  
etiltilio  
propiltilio  
metiltilio  
etiltilio  
etiltilio  
etiltilio  
2-metilaliltilio  
etiltilio

Los productos intermedios de la fórmula IV se prepararon de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.

5	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Estado físico y constante</u>
	sec-butilo	sólido, 109-112°C.
	isopropilo	sólido, 147-150°C.
10	1-metilciclohexilo	sólido, 205°C.
	1-etilpropilo	sólido, 171°C.
	ciclohexilo	sólido, 260-261°C.
	1-metilciclopentilo	sólido, 182-183°C.
	terc-pentilo	sólido, 174°C.

15

20

25

EJEMPLO 5

Compuestos del invento

Se prepararon los siguientes compuestos de carbamoilimidazol de fórmula general I (X = oxígeno) de forma similar al descrito en el Ejemplo 2.

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Estado físico y constante</u>
metilo	metilo	propiltio	terc-pentilo	líquido, 122-124°C/0,1 mm
metilo	metilo	metiltio	etilo	líquido, 100-102°C/0,1 mm
metilo	metilo	but-2-eniltio	terc-butilo	líquido, 124-128°C/0,1 mm
metilo	metilo	metiltio	propilo	líquido, 106-108°C/0,09 mm
metilo	etilo	etiltio	terc-butilo	sólido, 64-85°C.
metilo	propilo	metiltio	terc-butilo	sólido, 100°C
metilo	metilo	metiltio	1-metilbutilo	líquido, 112°C/0,04 mm
metilo	metilo	metiltio	ciclohexilo	sólido, 89-90°C.
metilo	metilo	propiltio	ciclohexilo	líquido, 156-158°C/0,2 mm
metilo	metilo	butiltio	1-metilciclohexilo	sólido, 42-44°C.
metilo	alilo	metiltio	terc-butilo	líquido, 154°C/1,5 mm
metilo	metilo	2-metilaliltio	1-metilciclohexilo	líquido, 158-160°C/0,2 mm
metilo	metilo	2-metilaliltio	ciclohexilo	líquido, 166-168°C/0,25 mm
metilo	metilo	isopropiltio	sec-butilo	líquido, 128°C/0,1 mm
metilo	metilo	aliltio	sec-butilo	líquido, 124-126°C/0,1 mm
metilo	metilo	butiltio	sec-butilo	líquido, 132-136°C/0,1 mm
metilo	metilo	pentiltio	sec-butilo	líquido, 135-139°C/0,08 mm

Estado físico  
y constante

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Estado físico y constante</u>
metilo	metilo	metiltio	isobutilo	líquido, 124-128°C/0,1-0,13 mm
metilo	metilo	etiltio	isobutilo	líquido, 120°C/0,07 mm
metilo	metilo	propiltio	1-etilpropilo	líquido, 130-132°C/0,2 mm
metilo	metilo	metiltio	metilo	sólido, 87-89°C
metilo	metilo	metiltio	1-metilciclopentilo	líquido, 122-124°C/0,1 mm
metilo	metilo	metiltio	1,1,2-trimetilpropilo	sólido 50-52°C
metilo	metilo	etiltio	1,1,2-trimetilpropilo	líquido, 118-120°C/0,1 mm
metilo	metilo	propiltio	1-metilciclopentilo	líquido, 134-136°C/0,05 mm
metilo	metilo	metiltio	terc-pentilo	líquido, 110-112°C/0,1 mm
metilo	etilo	metiltio	1-metilciclohexilo	líquido, 150-160°C/0,3 mm
metilo	metilo	etoxicarbonilmetiltio	terc-butilo	líquido, 140-150°C/0,3 mm
metilo	metilo	2-viniloxietiltio	terc-butilo	líquido, 140-142°C/0,15 mm
metilo	metilo	metiltiometiltio	terc-butilo	líquido, 150-152°C/0,2 mm
metilo	metilo	2-cloroprop-2-eniltio	terc-butilo	líquido, 136-140°C/0,2 mm
metilo	metilo	2-dimetilaminoetiltio	terc-butilo	líquido, 138-140°C/0,1 mm
metilo	metilo	metoximetiltio	terc-butilo	líquido, 145-155°C/0,15 mm
metilo	metilo	3-cloroprop-2-eniltio	terc-butilo	líquido, 147-149°C/0,2 mm
metilo	metilo	2-dimetilaminoetiltio	sec-butilo	líquido, 150-152°C/0,1 mm

Compuestos intermedios

Se aislaron los imidazoles siguientes de fórmula general II, preparándose de modo similar al descrito para la preparación de 2-etiltio-4-terc-butylimidazol en el Ejemplo 1.

	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Estado físico y constante</u>
propiltio		terc-pentilo	sólido, 85-85,5°C.
metiltio		etilo	sólido, 60-61°C.
but-2-eniltio		terc-butilo	sólido, 84-85°C.
metiltio		propilo	sólido, 53°C.
etiltio		terc-butilo	sólido, 120°C.
metiltio		1-metilbutilo	líquido, 118-120°C/0,05 mm
metiltio		ciclohexilo	sólido, 130-131°C.
propiltio		ciclohexilo	sólido, 100-101°C.
butiltio		1-metilciclohexilo	sólido, 80-82°C.
2-metilaliltio		1-metilciclohexilo	sólido, 115°C.
isopropiltio		ciclohexilo	sólido, 140°C.
aliltio		sec-butilo	sólido, 103-106°C.
butiltio		sec-butilo	líquido, 134-136°C/0,8 mm
pentiltio		sec-butilo	líquido, 138-140°C/0,07 mm
metiltio		isobutilo	líquido, 155-158°C/0,1 mm
			sólido, 60-61°C.

R<sup>3</sup>

R<sup>4</sup>

Estado físico  
y constante

etilto	isobutilo	sólido, 66°C.
propilto	1-etilpropilo	sólido, 65-67°C.
metilto	metilo	sólido, 88-90°C.
metilto	1-metilciclopentilo	sólido, 71-73°C.
propilto	1-metilciclopentilo	sólido, 59-61°C.
metilto	terc-pentilo	sólido, 93-94°C.
etoxicarbonilmetilto	terc-butilo	sólido, 77-79°C.
metilto	terc-butilo	sólido, 131-132°C.
2-cloroprop-2-enilto	terc-butilo	sólido, 116-118°C.
2-dimetilaminoetilto	terc-butilo	sólido, 66-68°C.
3-cloroprop-2-enilto	terc-butilo	sólido, 94-96°C.
2-dimetilaminoetilto	sec-butilo	líquido, 140-142°C/0,1 mm

Se prepararon los compuestos intermedios de la fórmula IV de modo similar al descrito en el Ejemplo 1.

5	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Estado físico y constante</u>
	etilo	sólido, 163-165°C.
	propilo	sólido, 183-184°C.
	1-metilbutilo	sólido, 88-90°C.
10	isobutilo	sólido, 185-186°C.
	metilo	sólido, 246°C.
	1-etilpropilo	sólido, 171°C.

### EJEMPLO 6

Este ejemplo ilustra la preparación de compuestos de acuerdo con el invento.

5 Se añadieron gradualmente 1,8 g de hidruro de sodio en aceite mineral (dispersión al 50%) a una solución de 5,4 g de 4-isopropil-2-metiltioimidazol en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de un período de 30 minutos, se añadieron 5,05 g de cloruro de morfolinocarbonilo. Se desprendió calor y la mezcla se llevó a reflujo durante una hora. El tetrahidrofurano se filtró y evaporó para dar un residuo que por cristalización en éter de petróleo (p. de f. 100-120°C) dió el producto, 1-morfolinocarbonil-2-metiltio-4(5)-isopropilimidazol, p. de f. 63-65°C.

10

15 El reaccionante de imidazol empleado en la preparación anterior se preparó de la forma siguiente.

Se trataron 126 g de 3-metilbutan-2-ona en 600 ml de metanol con 74 ml de bromo que se añadió gota a gota a una temperatura de aproximadamente 10°C. La solución se enfrió bruscamente en hielo y la bromocetona se separó entonces y se lavó con agua. Las aguas madres acuosas se extrajeron con 3 porciones de 50 ml de éter de petróleo y la bromocetona combinado y las porciones de petróleo se añadieron a 216 g de ftalimida potásica en 500 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó luego con agita-

20

25

ción en un baño de vapor durante dos horas filtrando luego para eliminar la materia insoluble y se vertió en 3 litros de agua con agitación. El sólido se recogió, secó, y recristalizó en alcohol metilado industrial, y era 3-  
5 -metil-1-ftalimidobutan-2-ona, p. de f. 98-99°C.

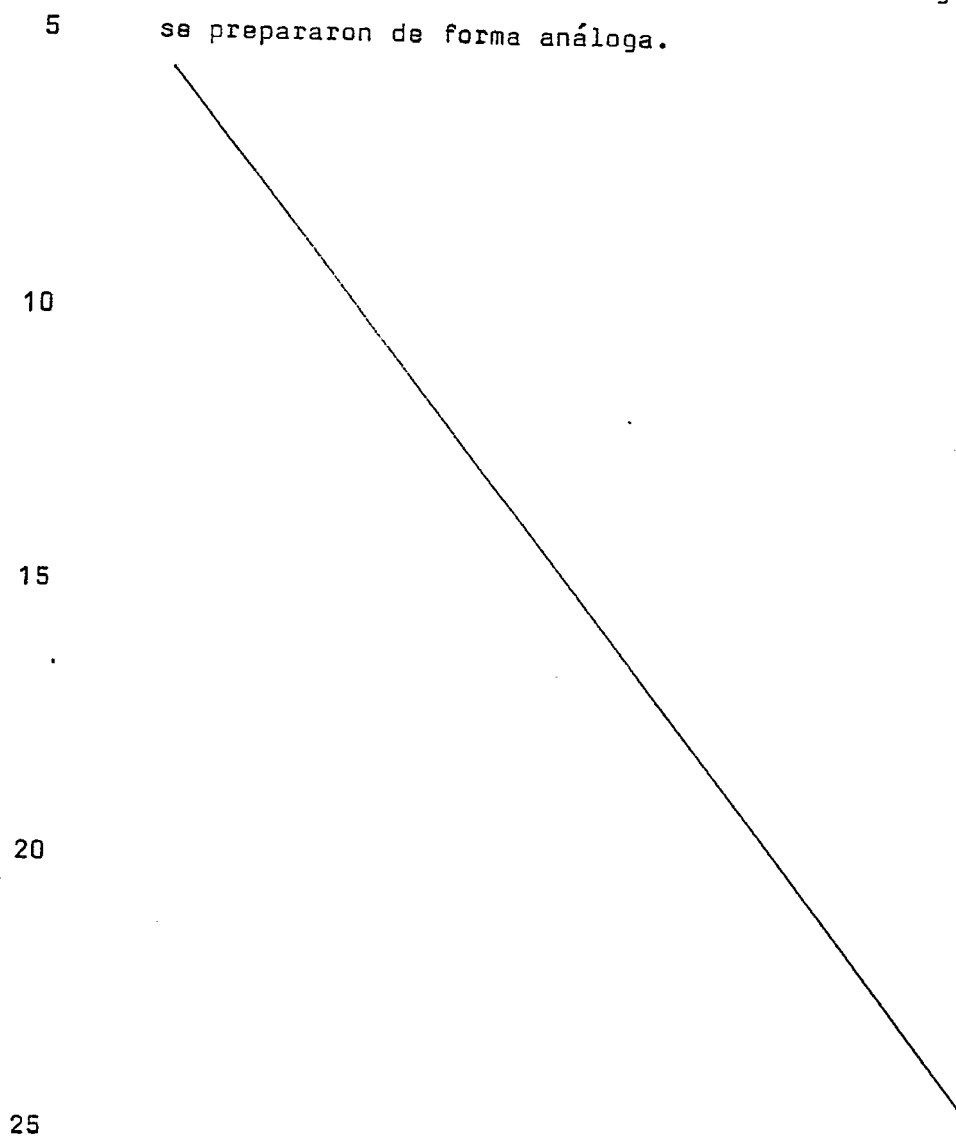
Se llevaron a reflujo 176,3 g de ftalimidoacetona durante 20 horas con una mezcla de un litro de ácido clorhídrico concentrado, en 1020 ml de agua y 710 ml de ácido acético. La solución se evaporó y el residuo se  
10 recogió en 800 ml de agua. Después de separación del ácido ftálico, la solución se evaporó hasta sequedad. El sólido fue secado en aire hasta liberarlo del exceso de ácido, y era clorhidrato de 1-amino-3-metilbutan-2-ona, p. de f. 155-158°C.

15 Se calentó una solución acuosa de 98,8 g de la aminocetona y 63,6 de tiocianato de potasio en un baño de vapor durante 2 horas y media. El aceite que se deposita solidificó para dar 4-isopropilimidazol-2-tiol, p. de f. 147-150°C.

20 Se añadió una solución de 6,16 g de hidróxido potásico en 50 ml de alcohol metilado industrial a 14,2 g de 4-isopropilimidazol-2-tiol en 150 ml de alcohol metilado industrial, seguido por 15,6 g de yoduro de metilo. La solución se llevó a reflujo durante una hora y media  
25 y luego se evaporó el disolvente. Después de tratar

el residuo con agua el sólido restante se recogió y re-  
cristalizó en acetato de etilo. El producto era 2-metil-  
tio-4-isopropilimidazol, p. de f. 96-98°C.

Los compuestos siguientes de fórmula general I  
se prepararon de forma análoga.



R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NCX-

R<sup>3</sup>

R<sup>4</sup>

Estado físico  
y constante

morfolinocarbonilo	metiltio	terc-butilo	sólido, 70-72°C.
morfolinocarbonilo	etiltio	terc-pentilo	sólido, 79-80°C.
morfolinocarbonilo	propiltio	terc-pentilo	sólido, 63,5-64,5°C.
morfolinocarbonilo	2-metilaliltio	terc-butilo	líquido 140-142°C/0,1 mm
morfolinocarbonilo	metiltio	ciclohexilo	sólido, 90-92°C.
morfolinocarbonilo	etiltio	ciclohexilo	sólido, 94-96°C.
pirrolidinilcarbonilo	metiltio	terc-butilo	sólido, 99-101°C.
morfolinocarbonilo	etiltio	1-metilciclohexilo	líquido, 186-188°C/0,2 mm
morfolinocarbonilo	metiltio	propilo	sólido, 78-80°C.
morfolinocarbonilo	metiltio	sec-butilo	sólido, 70-72°C.
morfolinocarbonilo	etiltio	sec-butilo	sólido, 73-75°C.
morfolinocarbonilo	butiltio	sec-butilo	líquido, 153-157°C./0,1 mm
morfolinocarbonilo	propiltio	sec-butilo	sólido, 34-36°C.
morfolinocarbonilo	isopropiltio	sec-butilo	sólido, 44-46°C.
morfolinocarbonilo	pentiltio	sec-butilo	líquido, 161-166°C/0,1 mm

/Continúa

/continuación

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NCX-

R<sup>3</sup>

R<sup>4</sup>

Estado físico  
y constante

morfolinocarbonilo	metiltio	terc-butilo	solido, 95-97°C.
morfolinocarbonilo	etiltio	terc-butilo	sólido, 100-102°C.
morfolinocarbonilo	metiltio	isobutulo	sólido, 70-72°C
morfolinocarbonilo	etiltio	isobutulo	sólido, 63-65°C.
morfolinocarbonilo	etiltio	isopropilo	sólido, 59-61°C.
morfolinocarbonilo	metiltio	isopropilo	sólido, 63-65°C.
morfolinocarbonilo	etiltio	1-etilpropilo	líquido, 142-145°C/0,2 mm.
morfolinocarbonilo	propiltio	1-etilpropilo	líquido, 146-148°C/0,15 mm.
morfolinocarbonilo	metiltio	1-etilpropilo	líquido, 146-148°C/0,2 mm.
morfolinocarbonilo	metiltio	metilo	sólido, 81-83°C.
morfolinocarbonilo	metiltio	1-metilciclopentilo	sólido, 90-91°C.
morfolinocarbonilo	metiltio	terc-pentilo	sólido, 85-86°C.
morfolinocarbonilo	2-cloroprop-2-eniltio	terc-butulo	líquido, 166-168°C/0,25 mm.
morfolinocarbonilo	metiltiometiltio	terc-butulo	líquido, 170-172°C/0,2 mm.
piperidinocarbonilo	etiltio	terc-butulo	sólido, 63-65°C.
morfolinocarbonilo	2-dimetilaminoetiltio	sec-butulo	líquido, 164-166°C/0,1 mm.

### EJEMPLO 7

Este ejemplo describe la preparación de compuestos de tiocarbamoilimidazol del invento.

5 Se disolvieron 17,0 g de 2-metiltio-4-terc-  
-butilimidazol en 200 ml de dioxano anhidro, después de  
lo cual se añadieron 13,9 ml de trietilamina y 12,3 g  
de cloruro de dimetiltiocarbamoilo. La mezcla se llevó a  
reflujo durante 8 horas, luego se enfrió y el precipita-  
do de clorhidrato de trietilamina se separó por filtra-  
10 ción. Separando por destilación el dioxano quedó un acei-  
te pardo. Este aceite se extrajo con 2 porciones de 50  
ml de éter de petróleo (p. de f. 60-80°C) y al enfriar  
se depositó un sólido que se recogió y recristalizó en  
éter de petróleo (p. de eb. 80-100°C) con carbón vegetal  
15 para dar 1-dimetiltiocarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-  
-butilimidazol, p. de f. 94-96°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga.

20 1-dimetiltiocarbamoil-2-etiltio-4(5)-(1-metil-  
ciclohexil)imidazol, p. de eb. 180-190°C/0,2 mm

1-dimetiltiocarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-  
-pentilimidazol, p. de eb. 126-130°C/0,1 mm

### EJEMPLO 8

25 Este ejemplo describe la preparación de 1-(N-  
-metil-N-2-etoxietil)carbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-

-butilimidazol y compuestos afines.

Se añadió una solución de 7 g de 2-metiltio-4-  
-terc-butylimidazol en 45 ml de tetrahidrofurano anhidro  
a 2,42 g de hidruro de sodio en aceite mineral (disper-  
sión al 60%). La mezcla resultante se enfrió en una tempe-  
ratura entre 0 y 5°C y luego se añadieron 10 g de cloruro  
de 1-(N-metil-N-2-etoxietil)carbamoilo mientras que la  
mezcla de reacción se mantenía por debajo de 5°C. Después  
de filtración para separar el precipitado sólido el fil-  
trado se llevó a reflujo en un baño de vapor durante 2 ho-  
ras. Se destiló el producto, recogién dose 1-(N-metil-N-2-  
-etoxietil)-carbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol,  
p. de eb. 130-134°C/0,1 mm de Hg de presión.

Los compuestos siguientes se prepararon también  
de un modo similar:

1-(N-metil-N-2-etoxietil)carbamoil-2-metiltio-  
-4(5)-isopropilimidazol, p. de eb. 132-134°C/0,1 mm

1-(N-metil-N-2-etoxietil)carbamoil-2-metiltio-  
-4(5)-(1-metilciclohexil)imidazol, p. de eb. 166-168°C/  
0,2 mm

#### EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra un método alternativo de  
preparar el compuesto intermedio 2-metiltio-4-terc-butil-  
imidazol de fórmula II por un camino que comprende hacer  
reaccionar una alfa-halocetona con una sal de S-alcohol-

isotiuronio.

Una mezcla de 17,9 g de alfa-bromopinacolona, 16,7 g de sulfato de S-metil-iso-tiuronio y 32 g de carbonato de sodio en 100 ml de agua y 100 ml de etanol se agitó bajo reflujo durante un período de una hora. Se separó por destilación el etanol y después de añadir una cantidad adicional de 100 ml de agua, se añadieron 150 ml de tolueno. La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y el tolueno caliente se separó y lavó con 100 ml de agua caliente. Se separaron por destilación 70 ml del tolueno y trazas de agua y la solución de tolueno restante se agitó a 0°C durante 30 minutos cuando se separó 2-metiltio-4-terc-butylimidazol cristalino. El producto se separó por filtración, se lavó con tolueno frío y se secó, p. de f. 149-150°C.

#### EJEMPLO 10

Este ejemplo describe la preparación de las sales del invento.

Se añadió una solución concentrada de 1,2 g de 1-dimetilcarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol en 50 ml de éter a una solución concentrada de 1,5 g de ácido flavianico en 4 l de éter. El flavianato cristalizó por reposo y se separó por filtración, p. de f. 205-206°C. con descomposición. Por recristalización en alcoholes metilados industriales se obtuvo una muestra pura, p. de f.

206°C. con descomposición.

De forma similar se prepararon las siguientes sales de adición de ácidos.

5	<u>Sal</u>	<u>Punto de fusión °C.</u>
	bromuro	185°C con descomposición
	picrato	169-171°C
	nitrate	152°C con descomposición

10 EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra la preparación de concentrados emulsificables de acuerdo con el invento.

Se prepararon concentrados emulsificables adecuados para dilución con agua para formar una emulsión acuosa a partir de los ingredientes siguientes:

15		% P/V
	Compuesto activo	25,0
	Dodecibencenosulfonato de calcio	3,0
20	Nonilfenoxipolietoxi-etanol*	3,0
	Xileno	hasta 100,0% vol.

\*Óxido de nonilfenol-etileno condensado que contiene una media de 14 moles de óxido de etileno por cada mol de nonilfenol.

25

Se prepararon concentrados emulsificables que  
contenían los compuestos siguientes:

1-dimetilcarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol

1-dimetilcarbamoil-2-etiltio-4(5)-terc-butylimidazol

5 1-dimetilcarbamoil-2-metoximetil-4(5)-terc-butylimidazol

1-morfolinocarbonil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol

#### EJEMPLO 12

10 Este ejemplo ilustra la preparación de gránulos de acuerdo con el invento.

Se prepararon gránulos que contenían 5% p/p de los compuestos citados en el Ejemplo 11 por impregnación de gránulos de tierra de batán (tamaño de malla 20/40 según las normas británicas de tamices) con una solución del compuesto de carbamoilimidazol en cloruro de metileno y luego se evapora el cloruro de metileno de los gránulos impregnados.

#### EJEMPLO 13

20 Este ejemplo ilustra la preparación de polvos dispersables de acuerdo con el invento.

Los polvos dispersables se prepararon a partir de los ingredientes siguientes:

	% p/p
Compuesto activo	25,0
25 Acido silícico	25,0

		% p/p
Lignosulfonato de calcio		10,0
Diocilsulfosuccinato de sodio		0,5
Caolín	hasta	100,0

5

Se prepararon polvos dispersables que contenían los compuestos citados en el Ejemplo 11.

EJEMPLO 14

10

Este ejemplo ilustra las propiedades aficidas de los compuestos del invento.

15

Plantas de judías anchas de 3-5 cm de alto se infectaron con áfidos (Meqoura viciae) y luego se pulverizaron con una dispersión acuosa que contiene 250 partes por millón p/v de los compuestos de carbamoilimidazol de los Ejemplos 1 a 8 y 10. Cada planta se mantuvo bajo un tubo de lámpara durante 24 horas y luego se examinó. Se encontró que habían muerto al menos el 50% de los áfidos. La población de áfidos de las plantas testigos que habían sido tratadas con una pulverización acuosa que no contenía ningún compuesto de ensayo no fue afectada.

20

EJEMPLO 15

Este ejemplo ilustra adicionalmente las propiedades aficidas de los compuestos del invento.

25

Plantas de judías anchas de 3-5 cm de alto se infectaron con áfidos de judías negras (Aphis fabae) y

luego se pulverizaron con dispersión acuosa que contenía 100 partes por millón p/v de cada compuesto activo enumerado a continuación. Las plantas se mantuvieron bajo un tubo de lámpara durante 24 horas y luego se examinaron.

5 En todos los casos estaban muertos al menos el 50% de los áfidos. La población de áfidos de las plantas testigos que habían sido tratadas con pulverizaciones acuosas que no contenían ningún compuesto de ensayo no fue afectada.

10 1-dimetilcarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol  
1-morfolinocarbonil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol  
1-morfolinocarbonil-2-metiltio-4(5)-sec-butylimidazol  
1-morfolinocarbonil-2-metiltio-4(5)-isopropilimidazol  
1-morfolinocarbonil-2-metiltio-4(5)-1-etilpropilimidazol  
1-dimetilcarbamoil-2-metiltio-4(5)-isobutilimidazol

15 EJEMPLO 16

Este ejemplo ilustra la actividad sistemática de los compuestos del invento frente al ácido Megoura viciae.

20 Los compuestos que habían de ser ensayados se aplicaron como líquidos para irrigación del terreno. Se aplicaron por riego al terreno 25 ml de una solución de ensayo acuosa en un tiesto de planta de 8 cm de diámetro que contenía una única planta de judía ancha. Alrededor de la planta se colocó un protector de cartón de modo que

25 sobresaliera solamente una parte de ella. Esta se infec-

tó con áfidos. Después de 3 días se determinó el efecto aficida contando el número de áfidos vivos y muertos.

Se encontró que los compuestos siguientes tenían un DL<sub>50</sub> menor de 110 p.p.m.

- 5 1-dimetilcarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol
- 1-dimetiltiocarbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol
- 1-morfolinocarbonil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol
- 1-dimetilcarbamoil-2-aliltio-4(5)-sec-butylimidazol
- 1-dimetilcarbamoil-2-etiltio-4(5)-(1-metilciclopentil)
- 10 imidazol
- 1-dimetilcarbamoil-2-but-2-eniltio-4(5)-terc-pentylimidazol.

#### EJEMPLO 17

15 Este ejemplo ilustra la actividad de 1-dimetil carbamoil-2-metiltio-4(5)-terc-butylimidazol frente a las larvas de la mariposa blanca de las coles (Pieris brassicae).

20 Se colocaron 10 larvas en un tubo junto con un trozo cuadrado de hoja de col que había sido sumergida en la solución de ensayo y dejada secar. Después de 24 horas se añadió col no tratada como alimento y después de otras 24 horas se hizo una determinación de la mortalidad de la larva contando el número de insectos vivos y muertos.

25 Se llevaron a cabo dos réplicas empleando una

solución de ensayo de 200 p.p.m. A este nivel de concentración el compuesto activo dió una eliminación de larvas mayor del 50%.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 19 de Noviembre de 1973, bajo el N° 53621/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

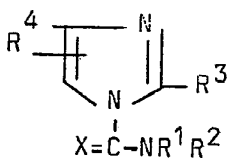
15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

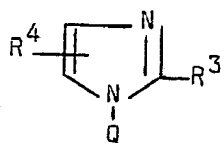
1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal N° 409.368, solicitada el 6 de Diciembre de 1972, por "Un procedimiento para la preparación de compuestos de imidazol", según las cuales para los compuestos que corresponden a la fórmula general

25



5

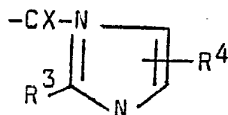
en la cual X es oxígeno o azufre, R<sup>3</sup> es alcoholtilio, al-  
 queniltio, aralcoholtilio, alcoxialcoholilo o alcoholtilio-  
 alcoholilo opcionalmente sustituidos, R<sup>4</sup> es alcoholilo o  
 cicloalcoholilo, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alcoholilo, alqueni-  
 10 lo, alcoxialcoholilo o haloalcoholilo, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con  
 el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un an-  
 ilo heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado  
 de morfolino, tiamorfolino, 1-pirrolidinilo y 1-piperidi-  
 no, el procedimiento comprende hacer reaccionar un com-  
 15 puesto de la fórmula general Y-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> con un compuesto de  
 la fórmula general



20

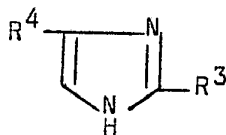
en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los valores dados ante-  
 riormente, y (a) uno de los grupos Y y Q es hidrógeno y  
 el otro es -CXZ en la cual X tiene los valores dados an-  
 25 teriormente y Z es halógeno, o (b) Y es hidrógeno y Q es

el grupo



5

2<sup>a</sup>.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, que comprenden hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

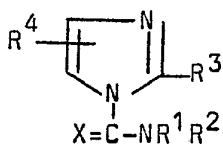


10

con un haluro de carbamoilo o haluro de tiocarbamoilo de la fórmula general Z-CXNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X y Z son como se han definido en la reivindicación 1<sup>a</sup>.

15

3<sup>a</sup>.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 2<sup>a</sup>, para producir un compuesto de la fórmula general



20

en la cual X es oxígeno o azufre, R<sup>3</sup> es alcohilitio, alquénilitio, aralcohilitio o alcoxialcohilo, R<sup>4</sup> es alcohilo o cicloalcohilo, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alcohilo, alquenilo, alcoxialcohilo o haloalcohilo, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el

25

átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes alcoholo unidos a átomos de carbono del anillo heterocíclico, seleccionado de morfolino, tiamorfolino, 1-pirrolidinilo y 1-piperidino.

4ª.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2ª y 3ª, según las cuales el haluro de carbamoilo o el haluro de tiocarbamoilo tiene la fórmula general  $C1-CXNR^1R^2$ .

5ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 409.368, solicitada el 6 de Diciembre de 1972, por: "Un procedimiento para la preparación de compuestos de imidazol".

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

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

MADRID, 15 JUL 1976

P.A.  
Fernando de Elizabury  
Per Poder

9.7.76

CGD.