

0034

PATENTE DE INVENCION

Le A 15 515 - Sp.

3

Int. Cl.:	C07D

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ARILURACILOS.

=====

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

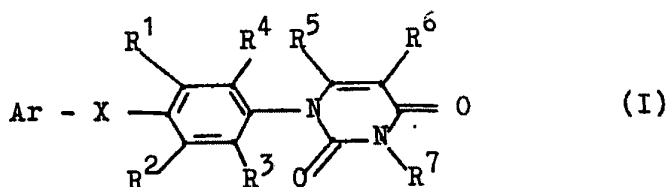
=====

La presente invención se refiere a nuevos 1-ariluracilos, a procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamento, especialmente como medio contra la coccidiosis.

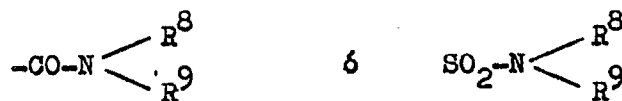
Ya es conocido que las 2-(4-feniltio-fenil)-, 2-(4-fenilsulfinil-fenil)- y 2-(3-fenilsulfonil-fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H, 4H)-dionas tienen un efecto coccidioestático [véase sobre este particular las patentes belgas nº 740 403 y 773 583, 2-fenil-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dionas y el empleo de estos compuestos para combatir la coccidiosis].

De los coccidioestáticos conocidos por la literatura, sin embargo, solo se conoce un efecto sobre la coccidiosis de las aves.

Se ha descubierto que los nuevos 1-aryluracilos de fórmula



donde Ar significa arilo, en caso dado sustituido,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, acilamino, nitrilo, alcóxicarbonilo, trifluormetilo ó los restos

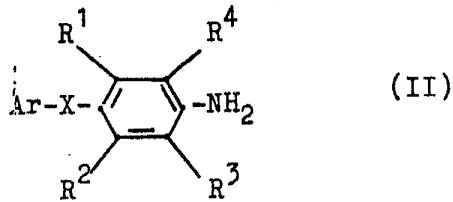


donde  $R^8$  y  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo, alquenoilo, ó donde  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno, pueden formar un anillo heterocíclico, conteniendo en caso dado ulteriores heteroátomos, y  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo o alquenoilo y X representa oxígeno, azufre, SO ó  $\text{SO}_2$ , tienen un fuerte efecto coccidiocida.

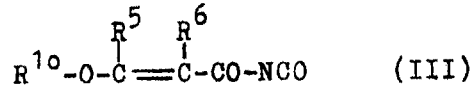
Asimismo se ha descubierto que los 1-aryluracilos

de fórmula (I) se pueden obtener si

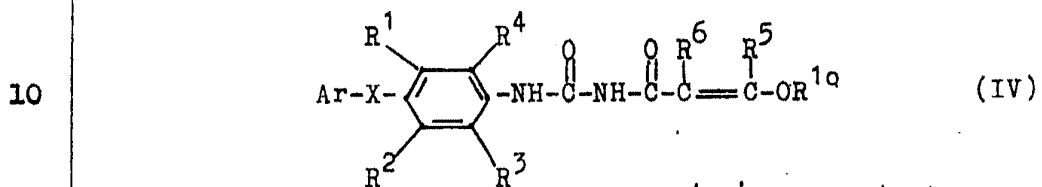
a) compuestos de fórmula



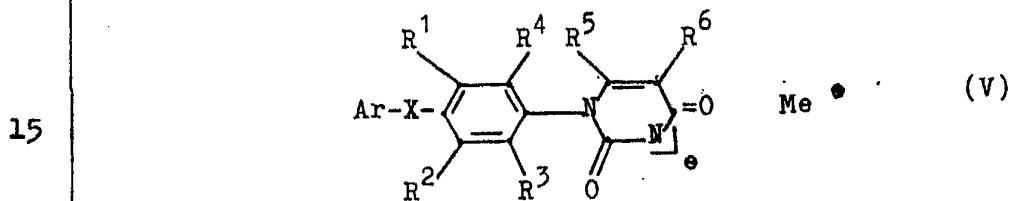
5 donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados de arriba, se hacen reaccionar con un acilisocianato de fórmula



donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados de arriba y R<sup>10</sup> significa un resto alquilo y, a continuación, los compuestos así obtenidos, de fórmula

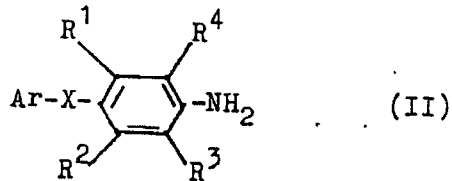


donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> tienen los significados de arriba, se tratan con alcóxidos de metal alcalino y la sal alcalina del correspondiente derivado de uracilo de fórmula

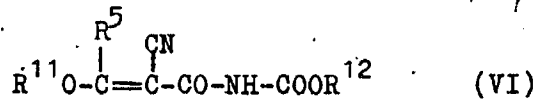


5 donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados arriba indicados y Me<sup>⊕</sup> significa un catión de metal alcalino, mediante tratamiento con ácidos se transforma en el uracilo libre y, en caso dado, se aísla ó, en caso dado, con agentes de alquilación o alquenilación se transforma en compuestos N-alquílicos o bien N-alquenílicos, ó

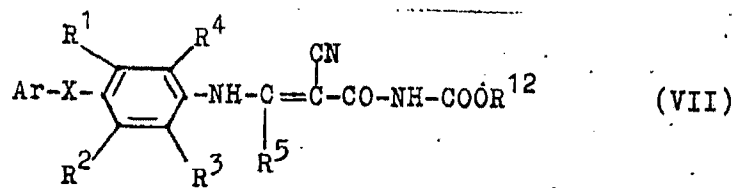
b) compuestos de fórmula



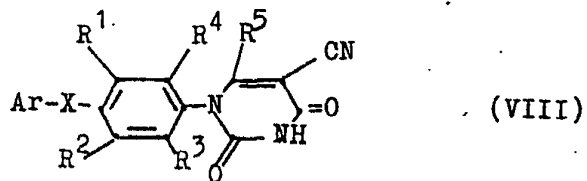
10 donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula



donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> significan alquilo, y los derivados de enamina así obtenidos, de fórmula

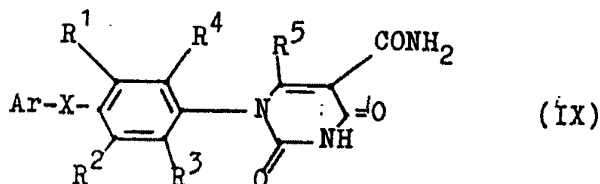


15 donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados de arriba, se transforman por calentamiento en derivados de uracilo de fórmula



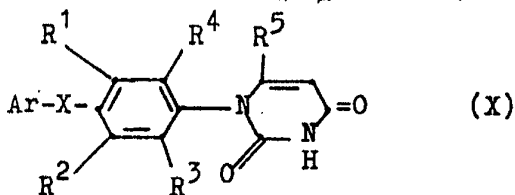
donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados de arriba, y, en caso dado, se aislan, así como por hidrólisis a temperaturas más elevadas se transforman en compuestos de fórmula

5



donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados de arriba, en caso dado se aislan y, mediante ulterior hidrólisis y descarboxilación se transforman en compuestos de fórmula

10



y estos, en caso dado con agentes de alquilación o bien de alquenilación se transforman en compuestos N-alquílicos o bien N-alquenílicos.

15

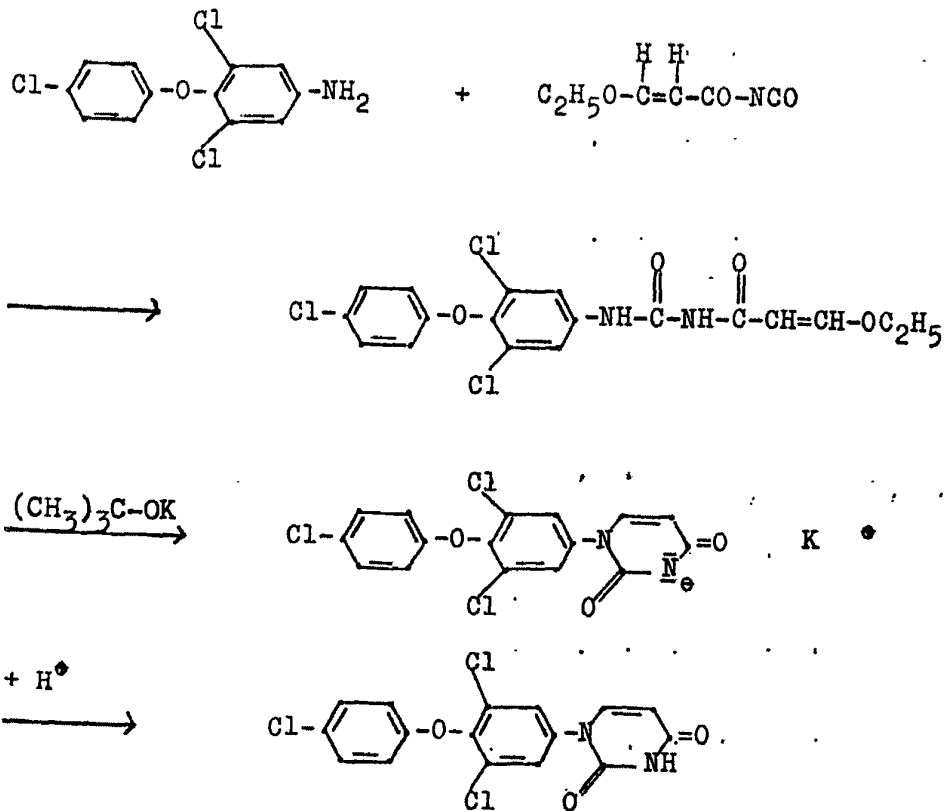
Sorprendentemente muestran los 1-ariluracilos de la presente invención una eficacia considerablemente mejor contra el coccidio de las aves E. tenella que las sustancias conocidas por el actual estado de la técnica, usuales en el mercado, tales como 3,5-dinitrotoluilamida, hidrocloreuro de cloruro de 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)-metil]-2-picolinio; 3,5-dicloro-2,5-dimetil-piridona-4, así como el complejo de 4,4'-di-(nitro-fenil)-úrea y 4,6-dimetil-2-hidroxi-pirimidina.

20

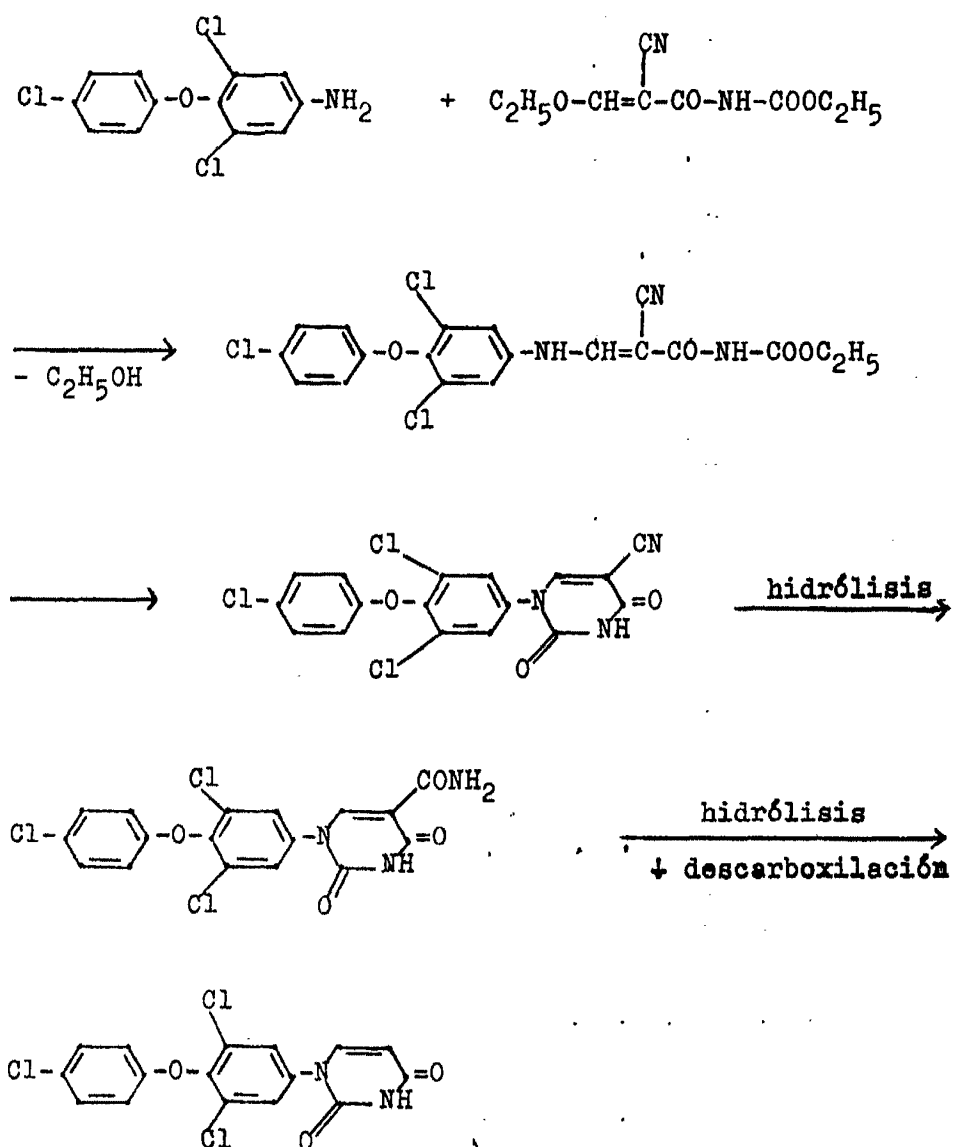
Además, se destacan también porque actúan tanto contra la coccidiosis de las aves como también contra la de los mamíferos. Este espectro de eficacia no es conocido en los agentes contra la coccidiosis que se encuentran en el mercado.

Las sustancias de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la medicina veterinaria.

Empleando en la variante del procedimiento a) 4',2,6-tricloro-4-amino-difeniléster y 3-etoxi-acriloil-isocianato, como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Empleando en la variante de reacción b) 4',2,6-tricloro-4-amino-difeniléter y N-(2-ciano-3-etoxiacriloil)-etil-uretano, como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



En las fórmulas II, IV, V, VII, VIII, IX y X Ar significa arilo, en caso dado sustituido, preferentemente con 6 ó preferentemente 6 a 10 átomos de carbono en la parte arilo. Como ejemplo sean mencionado el fenilo o naftilo, en caso dado sustituidos.

Como sustituyentes del arilo Ar, en caso dado sustituido, entran en consideración: alquilo con preferentemente 1 a 8, especialmente 1 ó 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- e i-propilo y n-, i- y t-butilo; alcoxi, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n- e i-propiloxi, aliloxi y n-, i- y t-butiloxi, crotiloxi y metaliloxi; alquiltio, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, tales como metiltio, etiltio, n- e i-propiltio, aliltio y n-, i- y t-butiltio, crotiltio y metaliltio; halógenoalquilo, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de C, preferentemente 1 a 5, especialmente 1 a 3 átomos de halógeno, siendo los átomos de halógeno iguales o diferentes y estando por átomos de halógeno preferentemente fluor, cloro o bromo, especialmente fluor, tales como trifluormetilo; hidroxiloxi, aciloxi, tal como por ejemplo, acetiloxi; metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi; además, ariloxi tales como fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-bromofenoxi; además, acetilo, propionilo, benzoilo; halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo y iodo, especialmente cloro, bromo y iodo; ciano; nitro; amino, acilamino, tales como acetilamino, propionilamino, benzoilamino, 4-clorobenzoilamino, bencenosulfonilamino, N-acetil-N-metilamino; monoalquil- y dialquilamino, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, tales como metilamino, dimetil-

amino, metil-etil-amino, n- e i-propilamino y metil-n-butil-  
amino; carboxilo; carbalcoxi con preferentemente 2 a 4, espe-  
cialmente 2 ó 3 átomos de carbono, tales como carbometoxi y  
carboetoxi; amidocarbonilo, mono- y dialquilamidocarbonilo,  
5 arilamidocarbonilo; sulfo ( $-SO_2H$ ); amidosulfonilo, mono- y  
dialquilamidossulfonilo, arilamidossulfonilo, alquilsulfonilo  
tal como metilsulfonilo, clorometilsulfonilo, etilsulfonilo,  
arilsulfonilo, tal como fenilsulfonilo, 4-clorofenilsulfonilo.

En las fórmulas II, IV, V, VII, VIII, IX y X pueden  
10 los restos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  ser iguales o diferentes y signifi-  
can preferentemente: hidrógeno, alquilo de cadena recta o ra-  
mificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 áto-  
mos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo, etilo,  
n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo; halógeno, especialmente  
15 cloro, bromo y iodo; alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, espe-  
cialmente metoxi, etoxi; nitro; acilamino, preferentemente  
con 2 a 6, especialmente con 2 a 4 átomos de carbono, siendo  
mencionados como ejemplo: acetilamino, propionilamino, buti-  
rilamino; nitrilo, alcocarbonilo, preferentemente con 1 a 6  
20 especialmente 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, sien-  
do mencionados como ejemplo: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo;  
trifluormetilo.

Los restos  $R^8$  y  $R^9$  de la fórmula  $-SO_2-N \begin{matrix} \diagup R^8 \\ \diagdown R^9 \end{matrix}$   
y de fórmula  $-CO-N \begin{matrix} \diagup R^8 \\ \diagdown R^9 \end{matrix}$  pueden ser iguales o diferentes y  
25 significan hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada,  
preferentemente con 1 a 6 átomos de carbono; ó  $R^8$  y  $R^9$  signi-  
fican alquenilo, preferentemente con 3 a 4 átomos de carbono,  
siendo mencionados como ejemplo alilo, metililo y crotilo;  
ó  $R^8$  y  $R^9$  forman junto con el átomo de nitrógeno encerrado por  
30 ellos un anillo heterocíclico saturado o insaturado. El anillo

heterocíclico puede contener, como ulteriores heteroátomos, 1 a 3, preferentemente 1 átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno o un grupo  $SO_2$  ó N-alquilo, donde el alquilo y el N-alquilo contienen preferentemente 1 - 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Como alquilo sean mencionados el metilo, etilo, n- e i-propilo y el n-, i- y t-butilo. El anillo heterocíclico contiene 5 a 7, preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo. El anillo heterocíclico de 6 miembros contiene preferentemente el heteroátomo ó el hetero-grupo en la posición para con relación al átomo de nitrógeno de la amina/átomo de nitrógeno de la amida. Como ejemplos del anillo heterocíclico sean mencionados: pirrolidina, piperidina, hexametenimina, morfolina, tiomorfolina y N-metilpiperazina.

En las fórmulas III, IV y VII significan los restos  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  ó bien  $R^{12}$  preferentemente alquilo de cadena recta o ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplo sean mencionados metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo.

Los compuestos de fórmula II utilizables según la presente invención son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos. Como ejemplos sean mencionados:

4-bromo-4'-amino-difeniléter,

4-iodo-4'-amino-difeniléter,

2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,

4',2-dicloro-4-amino-difeniléter,

4',2,6-tricloro-4-amino-difeniléter,

3',4',2,6-tetracloro-4-amino-difeniléter,

4'-bromo-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,

4'-cloro-2,3,5,6-tetrametil-4-amino-difeniléter,

4'-fluoar-2-bromo-4-amino-difeniléter,

- 4-iodo-2,6-dimetil-4-amino-difeniléter,  
4'-cloro-2,6-dietyl-4-amino-difeniléter,  
4'-terc.butil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-fenil-2-iodo-4-amino-difeniléter,  
5 4'-fenoxi-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-(4"-cloro-fenoxi)-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-ciano-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-ciano-2,6-dibromo-4-amino-difeniléter,  
4'-ciano-2-cloro-6-iodo-4-amino-difeniléter,  
10 3'-nitro-2,5-dimetil-4-amino-difeniléter,  
2'-isopropoxi-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-metoxi-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-aliloxi-2,6-dibromo-4-amino-difeniléter,  
3',4'-dietoxi-2-metil-6-bromo-4-amino-difeniléter,  
15 2',6'-dicloro-4-amino-difeniléter,  
2',6'-dimetil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
2',6'-diisopropil-2-bromo-4-amino-difeniléter,  
2',4',6',2,6-pentacloro-4-amino-difeniléter,  
4'-metil-2'-cloro-2-bromo-4-amino-difeniléter,  
20 4'-dimetilamidosulfonil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-pirrolidino-sulfonil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-morfolino-sulfonil-2,6-dimetil-4-amino-difeniléter,  
4'-dimetilamido-carbonil-2-cloro-6-metil-4-amino-difeniléter,  
4'-metilsulfonil-2,6-dibromo-4-amino-difeniléter,  
25 4'-bromo-2-metilsulfonil-4-amino-difeniléter,  
4'-bromo-2-metoxi-6-cloro-4-amino-difeniléter  
4'-metilsulfoniloxi-2,6-dibromo-4-amino-difeniléter,  
2',4'-dicloro-2-nitro-4-amino-difeniléter,  
4'-bromo-2-dimetilamidosulfonil-4-amino-difeniléter,  
30 4'-cloro-3',5'-dimetil-2-trifluormetil-4-amino-difeniléter,

- 3',4'-dicloro-2-acetilamino-4-amino-difeniléter,  
4'-cloro-2-metoxi-6-cloro-4-amino-difeniléter,  
4'-nitro-2-cloro-6-bromo-4-amino-difeniléter,  
4'-isooctil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
5 2',4'-dicloro-2-metoxicarbonil-4-amino-difeniléter,  
4'-trifluormetilsulfonil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-feniltio-2,6-dimetil-4-amino-difeniléter,  
2',4'-dimetil-2-cloro-6-bromo-4-amino-difeniléter,  
2',5'-dicloro-2-isopropil-4-amino-difeniléter,  
10 4'-clorometilsulfonil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-bromo-2-ciano-4-amino-difeniléter,  
4'-cloro-2-bromo-6-metil-4-amino-difeniléter,  
3',5',2,6-tetracloro-4'-hidroxi-4-amino-difeniléter,  
3'-metil-4'-dimetilamino-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
15 4'-(2"-oxo-pirrolidinil-(1"))-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-dietilamino-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-metilsulfinil-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-hidroxi-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-acetilamino-2,6-dimetil-4-amino-difeniléter,  
20 2',4'-dinitro-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-benzoilamino-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-(1"-naftil)-2,6-dimetil-4-amino-difeniléter,  
4'-(2"-naftil)-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
4'-(1"-cloro-2"-naftil)-2,6-dicloro-4-amino-difeniléter,  
25 4',2,6-tribromo-4-aminodifeniléter,  
4'-iodo-2,6-dibromo-4-aminodifeniléter,  
4',2,6-triiodo-4-amino-difeniléter,  
4'-bromo-2,6-diiodo-4-amino-difeniléter,  
4'-cloro-2,6-diiodo-4-amino-difeniléter,  
30 4'-fluor-2,6-diiodo-4-amino-difeniléter

- sulfuro 4'-bromo-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-nitro-2-cloro-difenílico,  
sulfuro 4',2,6-tricloro-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-metil-2,6-dibromo-4-amino-difenílico,  
5 sulfuro 4'-terc.butil-2,6-dicloro-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-acetilamino-2,6-dicloro-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-benzoilamino-2-metil-6-cloro-4-amino-difenílico,  
sulfuro 2'-propionilamino-2,6-dicloro-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-dimetilamidossulfonil-2-bromo-4-amino-difenílico,  
10 sulfuro 4'-morfolinosulfonil-2,6-dibromo-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-cloro-2-trifluormetil-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-nitro-2,6-dicloro-4-amino-difenílico,  
sulfuro 2',4'-dicloro-2-nitro-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-cloro-2-dimetilaminossulfonil-4-amino-difenílico,  
15 sulfuro 4'-metilsulfonil-2,6-dibromo-4-amino-difenílico,  
sulfuro 4'-cloro-2,3,5,6-tetrametil-4-amino-difenílico,  
sulfóxido 4'-metil-2,6-dicloro-4-amino-difenílico,  
sulfóxido 4'-cloro-2,6-dimetil-4-amino-difenílico,  
sulfóxido 4',2,6-tricloro-4-amino-difenílico,  
20 sulfóxido 4'-dimetilaminossulfonil-2,6-dicloro-4-amino-difení-  
lico,  
4'-bromo-2,6-dicloro-4-amino-difenilsulfona,  
4'-acetilamino-2-bromo-4-amino-difenilsulfona,  
4',2,6-tricloro-4-amino-difenilsulfona,  
25 4'-bromo-2,6-dicloro-4-amino-difenilsulfona,  
4'-metil-2,6-dicloro-4-amino-difenilsulfona,  
4'-fenil-2-cloro-4-amino-difenilsulfona.

Los 3-alcoxi-acríloilisocianatos de fórmula ge-  
neral III, utilizables según la presente invención, son cono-  
30 cidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos, por

ejemplo, por reacción de los correspondientes cloruros de ácido 3-alcoxi-acrílico con cianato de plata o por reacción de las correspondientes amidas de ácido 3-alcoxi-acrílico con cloruro oxalílico. Como 3-alcoxi-acriloil-isocianatos III sean mencionados como ejemplo:

- 5 isocianato de ácido 3-etoxi-acrílico,
- isocianato de ácido 3-metoxiacrílico,
- isocianato de ácido 3-isopropoxi-acrílico,
- isocianato de ácido 3-metoxi-metacrílico,
- 10 isocianato de ácido 3-etoxi-metacrílico,
- isocianato de ácido 3-etoxi-crotónico,
- isocianato de ácido 3-metoxi-crotónico,
- isocianato de ácido 3-butoxi-crotónico,
- isocianato de ácido 3-etoxi-2-metil-crotónico,
- 15 isocianato de ácido 3-etoxi-2-etil-crotónico,
- isocianato de ácido 3-etoxi-2-alil-crotónico,
- isocianato de ácido 3-metoxi-2-butyl-crotónico.

Los compuestos de fórmula VI utilizables en la variante de procedimiento b) según la presente invención son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, por reacción de ésteres de trialquilo de ácido orto-fórmico con cianacetiluretanos. Como ejemplos sean mencionados:

- N-(2-ciano-3-etoxi-acriloil)-uretano,
- N-(2-ciano-3-metoxi-acriloil)-uretano.

25 En la variante del procedimiento a) se hacen reaccionar los compuestos de fórmula II con aquellos de fórmula III, convenientemente en disolventes inertes con respecto a los isocianatos en una proporción molar de 1:1, por ejemplo, en hidrocarburos o hidrocarburos clorados, tales como benceno, 30 tolueno, bencina de lavado, éter de petróleo, diclorometano,

cloroformo, tetraclorometano, ó éteres, tales como diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano.

Si los 3-alcoxi-acriloilisocianatos de fórmula III han sido obtenidos de cloruros de ácido 3-alcoxi-acrílico e isocianatos de plata, entonces, las soluciones de isocianato en bruto, que aun contienen sales de plata, se pueden emplear para la reacción. La formación de los derivados de úrea IV a partir de los componentes II y III transcurre fácilmente bajo reacción exotérmica. Por lo general se mantienen por refrigeración temperaturas de 20 a 40°C, si la reacción resulta lenta por la difícil solubilidad del componente II, entonces ésta se puede acelerar por calentamiento, por ejemplo, a 60 a 120°C. Los derivados de úrea de fórmula general IV, así obtenidos, son por lo general de difícil solubilidad en los disolventes indicados y se pueden obtener en buenos rendimientos. De las sales de plata contenidas de la obtención de los 3-alcoxi-acriloilisocianatos se pueden purificar por recristalización, en caso dado empleando simultáneamente agentes de reducción débiles, tales como polvo de cobre, de hierro o de zinc, o de sales reductoras, tales como sulfito de sodio, borohidruro de sodio, de disolventes polares tales como dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, triamida de ácido hexametilfosfórico, N-metil-pirrolidona o tetrametilúrea.

La ciclización de las 1-aril-3-acriloil-úreas de fórmula general IV, así obtenidas, a los 1-aril-uracilos de fórmula general I según la presente invención se puede efectuar bien en solución acuosa alcalina o acuoso-alcohólica a un pH de 8 hasta un pH de 12, preferentemente un pH de 9 a 11. Alternativamente la ciclización se puede efectuar por tratamiento con alcóxidos de metal alcalino, preferentemente con

terc.butilato potásico. Para ello se calienta el derivado de área IV en terc.butanol con una cantidad equivalente de terc. butilato potásico bajo reflujo, el disolvente se separa totalmente por destilación y el residuo se calienta en vacío a temperaturas hasta 150°C, preferentemente hasta 120°C. Las sales potásicas de las 1-aril-uracilas así obtenidas son, en parte, de buena solubilidad en agua y se pueden precipitar por disolución en agua caliente y acidificación, en su forma libre. También se pueden transformar, sin embargo, por reacción con agentes de alquilación o bien agentes de alquenilación, tales comoocloruro metilénico, bromuro etílico, ioduroisopropílico, bromuro alílico o ioduro n-butílico en disolventes polares, tales como dimetilformamida, acetonitrilo, acetona o etanol, en las 1-aril-3-alkil-uraciloas.

En la variante de procedimiento b) se hacen reaccionar los compuestos de fórmula II con aquellos de fórmula VI mediante calentamiento de cantidades equivalentes de los componentes en disolventes a temperaturas de 40 a 120°C, preferentemente de 60 a 100°C. Como disolventes son adecuados los disolventes orgánicos polares, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, 1,2-dimetoxietano.

Se forman así las enaminas de fórmula general VII.

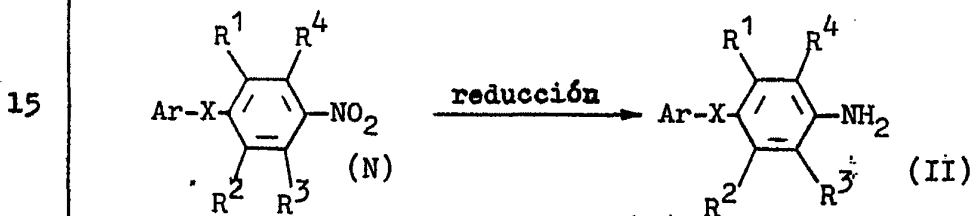
Los compuestos de fórmula VII se ciclizan a los derivados de uracilo de fórmula general VIII por calentamiento en disolventes o, preferentemente, en fusión, a temperaturas de 150 a 280°C, preferentemente a 180 a 250°C bajo disociación del alcohol R<sup>12</sup>OH, por ejemplo, etanol ó metanol.

Los nitrilos de fórmula VIII se hidrolizan y descarboxilan entonces mediante tratamiento con ácidos minerales a temperaturas de 150 a 250°C, preferentemente a 160 a 200°C.

Preferentemente se efectúa la hidrólisis y descarboxilación en un proceso de trabajo mediante calentamiento con ácido sulfúrico al 60 - 90 %. En caso deseado se puede realizar sin embargo la hidrólisis del grupo nitrilo también por etapas bajo aislamiento intermedio del correspondiente amida de ácido carboxílico o del ácido carboxílico. Para ello se calienta el nitrilo VII, por ejemplo, con ácido bromhídrico al 48 % o con mezclas de ácido bromhídrico-ácido fosfórico a temperaturas de 120 a 150°.

Los compuestos de partida de fórmula (II) empleados en la variante de reacción a) y b) son en gran parte aún desconocidos.

Pero también se pueden obtener fácilmente por reducción de los compuestos nitro (N) correspondientes



Métodos de reducción usuales son aquí:

- a) reducción catalítica a través de níquel Raney o catalizadores de metal noble,
- b) reducción con cloruro de estaño-II
- c) reducción con hierro según Bechamps.

Literatura: "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl) tomo 11/1, página 360 - 472.

Los compuestos nitro de fórmula II, donde X significa O ó S se obtienen convenientemente de los fenolatos correspondientes o bien tiofenolatos de fórmulas  $\text{Ar-O}^{\ominus} \text{Me}^{\oplus}$  o bien  $\text{Ar-S}^{\ominus} \text{Me}^{\oplus}$ , donde  $\text{Me}^{\oplus}$  representa un catión monovalente,

per reacción con 4-nitro-1-halogenobencenos, en caso dado ul-  
teriormente sustituidos, haciéndose reaccionar los participan-  
tes en la reacción preferentemente en proporción equimolar  
en un disolvente orgánico inerte a temperaturas entre -10 y  
5 +60°C, preferentemente a 0 - 40°C,

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas  
en detalle:

- 1- $\beta$ -cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 217 a 218°C;
- 10 1- $\beta$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 184 a 186°C;
- 1- $\beta$ ,5-dibromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 265 a 268°C (bajo descomposición);
- 1- $\beta$ -bromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
15 p.f. 230 a 231°C (bajo descomposición);
- 1- $\beta$ -metil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 217 - 218°C;
- 1- $\gamma$ -(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 207 - 209°C;
- 20 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 222 - 225°C;
- 1- $\beta$ -cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -5-metil-uracilo,  
p.f. 252 - 254°C;
- 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
25 p.f. 271 - 272°C;
- 1- $\beta$ -cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 263 - 265°C;
- 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\gamma$ -5-metil-uracilo,  
p.f. 155 - 156°C;
- 30 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-clorofenoxi)-fenil $\gamma$ -6-metil-uracilo,

- p.f. 270 - 273°C;
- 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(1'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 200 - 202°C;
- 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(2'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 208 - 209°C;
- 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(2',6'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- 5 p.f. 222 a 224°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',6'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 212 - 214°C;
- 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(2',6'-diisopropil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 204 - 205°C;
- 10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',6'-diisopropil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 210 a 212°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-3',5'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 228 - 230°C;
- 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 255 - 256°C;
- 15 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-cloro-3',5'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo
- p.f. 257 - 258°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(1'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 249 - 251°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- 20 p.f. 247 - 249°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 288 - 290°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'- $\langle$ 4"-cloro-fenoxi $\rangle$ -fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 250 - 252°C;
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 237 - 238°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',6'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- p.f. 238 - 240°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-terc.butil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,
- 30 p.f. 249 - 251°C;

- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-isooctil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 215 - 217°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',6'-tricloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 282 a 283°C;
- 5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-metil-4-metilmercapto-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 240 - 241°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fenoxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 275 - 278°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-metil-4'-dimetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
10 uracilo, p.f. 194 - 196°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-hidroxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo  
p.f. 300 a 302°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -5-metil-uracilo,  
p.f. 258 - 260°C;
- 15 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -5-metil-uracilo,  
p.f. 261 - 263°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-dimetilamidossulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 286 - 289°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-dinitro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
20 p.f. 284 - 286°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ -dimetilamidossulfonil-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f.  $\sim$ 140°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 288 - 290°C;
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 302 - 304°C;
- 1- $\bar{3}$ -ciano-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 280 - 282°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
30 p.f. 231 - 233°C;

- 1- $\bar{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 216 - 218°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 291 - 293°C (bajo descomposición);
- 5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 243 - 245°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-diiodo-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 297 - 298°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
10 p.f. 308 - 310°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 153 - 155°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-diiodo-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 285 - 287°C;
- 15 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 269 - 271°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-metil-uracilo,  
p.f. 178 - 179°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-diiodo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
20 p.f. 294 - 296°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-2'-nitro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 182 - 184°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metilsulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 296 - 297°C (bajo descomposición);
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-3'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 256 - 258°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3',5'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 193 - 196°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(3'-cloro-5'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
30 p.f. 206 - 208°C;

- 1- $\bar{3}$ -cloro-5-bromo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -5-metil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -6-metil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ -iodo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -5,6-dimetil-uracilo;  
5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-metil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(3',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3,5-dimetil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3,6-dimetil-uracilo;  
10 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -metil-4-(3',5'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{2}$ -metil-5-bromo-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-alil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ -etil-4-(2'-terc.butil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
15 1- $\bar{3}$ -isopropil-4-(4'-cloro-3'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metilsulfoniloxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-4-(4'-n-butil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-hidroxi-3',5'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
20 1- $\bar{3}$ ,6-dimetil-4-(3'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-ciano-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-5-bromo-4-(4'-dimetilamido-sulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -dimetilamido-sulfonil-4-(2',4',5'-tricloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
25 1- $\bar{3}$ -acetilamino-4-(2',4'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -nitro-4-(4'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -dimetil-amidocarbonil-4-(4'-bromofenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -trifluormetil-4-(4'-metilsulfoniloxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
30 cilo;

- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-diethylaminofenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-aliltio-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metilsulfinil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-dimetilamino-3'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
5 uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-5-metil-4-(4'-diethylamidocarbonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-5-etil-4-(2'-isopropoxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{2}$ -cloro-4-(4'-fenoxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
10 1- $\bar{2}$ -metil-4-(4'- <4"-cloro-fenoxi > -fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(1'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-5-metil-4-(2'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(1'-cloro-2'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-5-iodo-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
15 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-feniltio-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-benzoilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-4-(4'-bencenosulfonilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-4-(4'-anilidocarbonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
20 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-fenoxi-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',5'-tricloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3',5'-dicloro-4'-hidroxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo;  
25 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-propionilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-nitro-2'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-metilsulfonil-oxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-piperidilsulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
30 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-dimetil-amidocarbonil-amino-fenoxi)-fe-

- nil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-ciano-2'-cloro-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(1'-cloro-2'-naftoxi)-fenil7-uracilo;
- 5 1- $\bar{3}$ ,5-diiodo-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ -bromo-5-metil-4-(4'-etilsulfonil-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(3'-clorofenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3',4'-dimetoxi-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-pirrolidinil- $\langle 1'' \rangle$ -fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'- $\langle 2''$ -oxo-pirrolidinil- $\langle 1'' \rangle$ -fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1-( $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-fenoxi-fenil)-uracilo;
- 15 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(2',4'-dimetil-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-n-butil-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-dimetilamidossulfonil-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 20 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-dimetilamidocarbonil-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-etoxi-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-aliloxi-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-fenoxi-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-nitro-2'-metil-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil7-3-metil-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil7-5-metil-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-ciano-fenoxi)-fenil7-uracilo;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-acetilaminofenoxi)-fenil7-uracilo;
- 30 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(1'-naftoxi)-fenil7-uracilo;

- 1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(4'-fenil-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(4'-nitro-2'-cloro-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(2',4'-dimetil-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(3',5'-dimetil-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
5 1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(3'-metil-4'-dimetilamidossulfonil-fenoksi)-  
fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(4'-fenoksi-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(3',5'-dicloro-4'-hidroxi-fenoksi)-fenil7-  
uracilo;  
10 1- $\sqrt{3,5}$ -dimetil-4-(2'-isopropoksi-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-bromo-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-cloro-fenoksi)-fenil7-5-metil-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -cloro-5-metil-4-(2'-cloro-fenoksi)-fenil7-3-metil-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -bromo-5-metil-4-(4'-cloro-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
15 1- $\sqrt{3}$ -bromo-5-metil-4-(4'-dietilamidossulfonil-fenoksi)-fenil7-  
uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-bromo-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-ciano-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-metilsulfonil-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
20 1- $\sqrt{3}$ -bromo-5-cloro-4-fenoksi)-fenil-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -cloro-5-dimetilamidossulfonil-4-(4'-cloro-fenoksi)-fenil7-  
uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -metoksi-5-cloro-5-(4'-bromo-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-fenoksi-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
25 1- $\sqrt{3,5}$ -diiodo-4-(4'-fluor-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -diiodo-4-(4'-nitro-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -diiodo-4-(4'-ciano-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -diiodo-4-(4'-metilsulfonil-fenoksi)-fenil7-uracilo;  
1- $\sqrt{3,5}$ -diiodo-4-(4'-dimetilamino-3-metil-fenoksi)-fenil7-uraci-  
30 lo;

- 1- $\bar{3}$ -iodo-5-bromo-4-(4'-ciano-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-bromo-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -5-metil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-ciano-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
5 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(3'-metil-4-dimetilaminosulfonil-feniltio)-fe-  
nil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-4-(4'-metil-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -3-metil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ -bromo-4-(2',4'-dicloro-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -metil-4-(4'-nitro-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
10 1- $\bar{3}$ -dimetilamidossulfonil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uraci-  
lo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-acetilamino-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(2'-propionilamino-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -trifluorometil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
15 1- $\bar{3}$ -bromo-4-(4'-metil-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -6-metil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metil-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-dimetilamidossulfonil-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo;  
20 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-metil-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(3'-metil-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -3,5-dimetil-ura-  
cilo;  
1- $\bar{3}$ -metil-5-cloro-4-feniltio $\bar{7}$ -3-metil-uracilo;  
1- $\bar{3}$ -metil-5-cloro-4-(4'-feniltio-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
25 1- $\bar{3}$ -metil-5-bromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -metil-5-cloro-4-(4'-fenil-feniltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1- $\bar{3}$ -metil-5-cloro-4-(1'-naftiltio)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
1-(3,5-dicloro-4-fenilsulfonil-fenil)-uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-fenilsulfonil)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
30 1- $\bar{3}$ -metil-5-cloro-4-(4'-metil-fenilsulfonil)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;

1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-bromo-fenilsulfonil)-fenil7-uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenilsulfonil)-fenil7-uracilo;  
1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-metil-fenilsulfonil)-fenil7-uracilo;  
1- $\bar{3}$ -metil-5-cloro-4-(4'-cloro-fenilsulfonil)-fenil7-uracilo.

5 Las nuevas sustancias activas - y sus sales -  
muestran fuertes efectos coccidiocidas. Son altamente efica-  
ces contra las clases de coccidios de las aves, tales como  
Eimeria tenella (coccidio del intestino de la gallina), E.  
acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mitis, E. miveti, E.  
10 necatrix y E. praecox (coccidio del intestino delgado/gallina).  
Los preparados se pueden emplear además para la profilaxis y  
el tratamiento de infecciones por coccidios de otras clases  
de aves caseras. Las nuevas sustancias activas se caracteri-  
zan, además, por una fuerte eficacia contra las infecciones por  
15 coccidios en los mamíferos, tales como por ejemplo, del cone-  
jo (E. stiedae/coccidiosis del hígado, E. magna, E. media,  
E. irresidua, E. perforans/coccidiosis del intestino), de las  
ovejas, reses y otros animales domésticos, incluyendo el perro  
y el gato, así de los animales de laboratorio, tal como el  
20 ratón blanco (E. falciformis) y de la rata (E. contorta).

Además se ha apreciado una eficacia contra la to-  
xoplasmosis. En esta infección se pueden emplear los compues-  
tos tanto para el tratamiento de los gatos que entran en con-  
sideración como segregadores en los estados infecciosos (oo-  
25 cistos) así como también para el tratamiento del ser humano  
enfermado. Las infecciones por coccidios pueden conducir en los  
animales caseros a grandes pérdidas y representan, especial-  
mente en la cria de aves y de mamíferos, tales como por ejem-  
plo, reses, ovejas, conejos y perros un verdadero problema.

30 Los agentes contra los coccidios hasta ahora conocidos se li-

mitan en su efecto coccidiostático en la mayoría de los casos a pocas clases de aves. El tratamiento y profilaxis de la coccidiosis de los mamíferos representaba hasta ahora un problema ampliamente sin resolver.

5                    Los nuevos compuestos activos se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como mezclas previas para su administración con el pienso, tabletas, grageas, cápsulas, suspensiones y jarabes.

10                    La administración de los compuestos para combatir la coccidiosis se efectúa generalmente, en la forma mas conveniente, en ó con el pienso ó con el agua de beber, pero los compuestos se pueden administrar también a los distintos animales en forma de tabletas, bebidas medicinales, cápsulas o similares o por inyección. Estos métodos de administración  
15                    mencionados en último lugar son naturalmente menos adecuados para el tratamiento de un gran número de animales que para el tratamiento de un número limitado de animales; sin embargo son bien adecuados para la administración a un número pequeño de animales o a animales individuales. Para el tratamiento  
20                    de los mamíferos, tales como, por ejemplo, reses, ovejas y conejos se recomienda especialmente la aplicación "pour on". Para ello demuestran ser altamente eficaces los compuestos al emplearse disolventes adecuados.

25                    Un pienso conteniendo sustancia activa se prepara con los compuestos de la presente invención generalmente mezclando intimamente unas 10 a 2000, preferentemente unas 25 a 250 ppm de sustancia activa con el pienso animal compensado nutritivamente, por ejemplo, con el pienso para pollitos descrito en el ejemplo siguiente.

30                    Si se ha de preparar un concentrado o una mezcla

previa que finalmente se haya de diluir en el pienso a los valores arriba indicados, se mezclan por lo general unos 1 a 30 %, preferentemente unos 10 a 20 % en peso de sustancia activa con un excipiente orgánico o inorgánico comestible, por ejemplo, harina de maiz ó harina de maiz y de soja, o sales minerales, conteniendo una pequeña cantidad de un aceite desempolvante comestible, por ejemplo, aceite de maiz ó aceite de soja. La mezcla previa, así obtenida, se puede agregar entonces al pienso para las aves completo antes de su administración.

Como ejemplo para el empleo de los productos de la presente invención en el pienso de las aves entra en consideración la siguiente composición:

	52,000 % de salvado de trigo grueso para piensos
	17,995 % de salvado de soja
15	5,000 % de pienso de salvado de maiz
	5,000 % de harina completa de trigo
	3,000 % de harina de pescado
	3,000 % de harina de tapioca
	3,000 % de harina verde de hierba de Lucerna
20	2,000 % de gérmenes de trigo, desmenuzados
	2,000 % de aceite de soja
	1,600 % de harina de huesos de pescado
	1,500 % de polvo de suero de leche
	1,400 % de cal de piensos ácido carbónica
25	1,000 % de cal de piensos ácido fosfórica
	1,000 % de melaza
	0,500 % de levadura de cerveza
	0,005 % de 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil/uracilo
30	100,000 %

Un pienso de estos es adecuado, tanto para aplicación curativa como también para aplicación profiláctica.

El químico-terapéutico se puede emplear para el tratamiento individual bien como tal o, sin embargo, también en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con distintos excipientes inertes entran en consideración las tabletas, cápsulas, grageas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales excipientes comprenden diluyentes sólidos o materiales de carga, un medio acuoso estéril así como distintos disolventes orgánicos no tóxicos y similares. Naturalmente se pueden dotar las tabletas y similares, que entran en consideración para una administración oral, de aditivos edulcorantes y similares. El compuesto terapéuticamente eficaz deberá encontrarse en una concentración de un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, en el caso anteriormente mencionado, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba mencionado.

En el caso de una administración oral pueden contener las tabletas naturalmente también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos tales como fécula, preferentemente fécula de patata y similares, y aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además se pueden incorporar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas. En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires, destinados para aplicación oral, se puede emplear la sustancia activa con distintos mejoradores del sabor, colorantes, agentes emulsionantes y/o junto con diluyentes, tales como agua, etanol, pro-

propilenglicol, glicerina y compuestos similares o bien combinaciones de los mismos.

En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de la sustancia activa en aceite de sésamo o de cacahuete, ó el propilenglicol acuoso ó N,N-dimetilformamida.

Los nuevos compuestos pueden estar incorporados en las cápsulas, tabletas, pastillas, grageas, ampollas etc. también en forma de unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada de manera que suministre una dosis individual del componente activo.

Las nuevas sustancias activas se pueden emplear en la forma usual, estando sin embargo destinadas especialmente para aplicación con el pienso. Pero también se pueden aplicar, por ejemplo, para el tratamiento de la coccidiosis en los mamíferos y en la toxoplasmosis en forma oral o parenteral en las formulaciones arriba mencionadas.

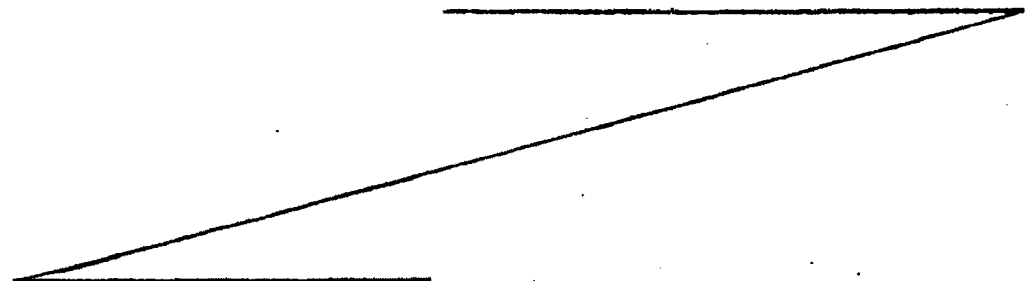
Como dosis para la práctica entren en consideración para el tratamiento y profilaxis de la coccidiosis de las aves, ante todo la coccidiosis de las gallinas, patos, gansos y pavos, mezclas de 10 a 100 ppm, preferentemente de 50 a 100 ppm con el pienso que, en casos especiales, se pueden aumentar debido a la buena compatibilidad. Una disminución de la dosis se puede lograr por combinación con imidazol-4,5-dicarboxilamida ó sulfonamidas, tales como por ejemplo, las p-aminobencenosulfonamidas de la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, de la 2-aminoquinoxalina, de la 2-amino-5-metoxi-pirimidina así como de la 2-amino-4-metil-pirimidina, ya que aquí se logra una eficacia potenciadora.

Para el tratamiento individual, por ejemplo, en

la coccidiosis de los mamíferos o en la toxoplasmosis ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades desde unos 5 a unos 250 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces. Sin embargo, en caso dado pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo, o bien de la clase de vía de aplicación, pero también a base de la clase de animal y de su comportamiento individual con relación al medicamento ó bien la clase de formulación y el momento o bien el intervalo en el que se efectúa la administración. Así, en algunos casos pueden ser suficientes cantidades inferiores a la cantidad mínima antes mencionada, mientras en otros casos se ha de superar el límite superior antes mencionado. En el caso de aplicación de cantidades mayores puede ser recomendable repartir esta en varias administraciones individuales en el transcurso del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En el mismo sentido valen también las ulteriores exposiciones de más arriba.

La eficacia contra la coccidiosis de algunos compuestos de la presente invención se ha reflejado como ejemplo en las tablas 1 y 2. Como ejemplo de la eficacia sobre coccidios de las aves se menciona *Eimeria tenella* (coccidiosis del apéndice/gallina) y como coccidio de los mamíferos *Eimeria falciformis* (ratón).

25



T A B L A 1

Comparación de los efectos de los ejemplos de obtención 3b) y 4\*) con aquellos del hidrocloruro del cloruro de 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidil)-metil]-2-picolinio (=P) con Eimeria tenella/pollitos

Criterios	Dosis: 100 ppm en el pienso			Dosis: 50 ppm en el pienso			Dosis 25 ppm en el pienso			Control infectado sin tratar
	Ejemplos 3b	4b	P	Ejemplos 3b	4b	P	Ejemplos 3b	4b	P	
Mortandad	0/12	0/6	0/5	0/6	0/6	0/5	0/6	0/3	0/6	2/6
Segregación de oocistos en % del control infectado sin tratar	0%	0%	39%	0%	0%	46%	0%	90%	75%	100%
Aumento en peso en % del control no infectado, sin tratar	90%	91%	94%	100%	86%	63%	90%	66%	65%	38%
Hemorragia con el excremento x)	0	0	0	0	0	++	0	++	++	+++
Resultado de la sección macroscópica x)		0	++	0	0	++	0	0	++	+++

x) Las variaciones patológicas debidas a la infección o bien la magnitud de las hemorragias se han designado como sigue:

- +++ = fuertes variaciones
- ++ = moderadas variaciones
- + = reducidas variaciones
- 0 = ninguna variación

T A B L A 2

Comparación de los efectos de los ejemplos de obtención 3b), 2d), 3d), 5b) con los del hidrocioruro del cloruro de 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)-metil]-2-picolinio (=P) en un coccidio de mamíferos (*Eimeria falciformis*)

5

		Dosis en mg/kg de peso corporal							
		500	250	100	50	25	10	5	2,5
10	Ejemplo de obtención 3b)	2	2	2	2	2	2	1	0
	2d)	2	2	2	2	1	1	1	0
	3d)	2	2	2	2	1	1	0	
	5b)	2	1	1	0				
15	1-3-cloro-4-(2'-naftoxi)-fenil-uracilo	2	2	2	1	0			
	P	1	0						

Explicaciones:

2 = efecto

1 = reducido efecto

0 = ningún efecto

20

Si, por ejemplo, pollitos de 11 días de edad se infectan con 30 000 oocistos esporulados de *Eimeria tenella*, el provocador de la coccidiosis del apéndice, se mueren de los controles sin tratar de un 30 a 70 %. Los pollitos supervivientes segregan del 72 al 92 día después de la infección diariamente 300 000 a 500 000 oocistos por gramo (OpG) de excremento. En el transcurso de la enfermedad se presentan una considerable disminución del aumento de peso y fuertes variaciones patológi-

25

cas macroscópicamente apreciables en los apéndices, que conducen a fuertes hemorragias. En la comprobación de la eficacia contra E. tenella se administraron los compuestos de la presente invención 3 días antes de la infección hasta 9 días después de la infección (final del ensayo) con el pienso.

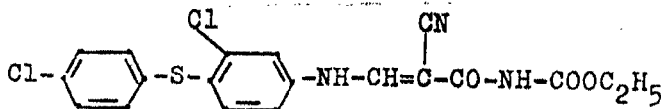
El número de oocistos se determinó con ayuda de la cámara de Mc-Master (vease sobre este particular Engelbrecht et al., Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin, página 172, Akademie-Verlag Berlin (1965) ).

El tratamiento de la infección por Eimeria falciiformis mencionada como ejemplo para los coccidios de los mamíferos del ratón se efectuó el 12, 22, 32, 62, 72 y 82 día después de la infección. La infección se efectuó con 10 000 oocistos esporulados por ratón (15 g de peso). En el control sin tratar se presenta a partir del 72 día de la infección una segregación masiva de oocistos, diarreas con hemorragia y una mortandad debida a la infección en un 30 % de los animales.

Ejemplo 1

1- $\beta$ -cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil- $\gamma$ -uracilo

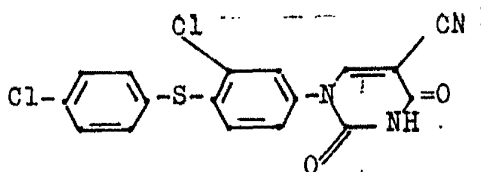
a) N-(2-ciano-3-(3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenilamino)-acriloil)-uretano



18 g de N-(2-ciano-3-etoxi-acriloil)-uretano y 23 g de sulfuro 2,4'-dicloro-4-amino-difenílico se calientan

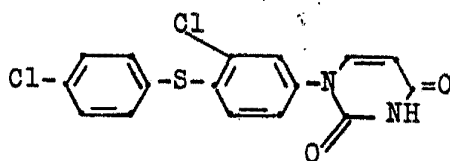
en 300 cc de etanol durante 2 horas bajo reflujo. Después se enfría el preparado a 0°C y el producto de reacción precipitado se separa por filtración. Rendimiento: 34 g del compuesto N-2-ciano-3-(3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenilamino)-acriloil7-uretano. P.f. 177 - 178°C (descomposición).

b) 1-3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-5-ciano-uracilo



33 g de N-2-ciano-3-(3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenilamino)-acriloil7-uretano se calientan en un dispositivo de destilación durante unos 15 minutos a 250°C, disociándose unos 3,0 g de etanol. La fusión se recrystaliza a continuación en dimetilformamida-etanol. Rendimiento: 28 g de 1-3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-5-ciano-uracilo. P.f. 213 - 217°C.

c) 1-3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-uracilo



27 g del 1-3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-uracilo, obtenido según b) se calientan en 150 cc de ácido sulfúrico al 78 % durante unos 15 a 20 minutos a 170 - 180°C, hasta que haya terminado el desarrollo de CO<sub>2</sub>. Después se vierte el preparado en agua de hielo, el producto precipitado se separa por succión, se lava y se seca.

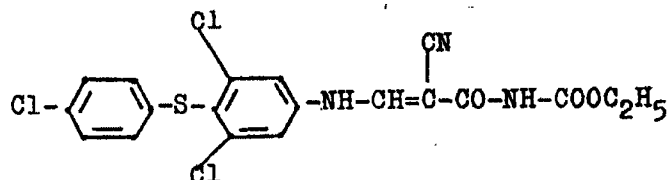
Rendimiento: 20 g de 1- $\beta$ -cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo. P.f. 217 - 218°C (en ácido acético diluido).

Ejemplo 2

5

1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo

a) N- $\beta$ -ciano-3-(3,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-amino)-acriloi $\gamma$ -uretano



10

15 g de N-(2-ciano-3-etoxiacrilil)-uretano y 21,5 g de 2,6,4'-triclora-4-amino-difenilsulfuro se calientan en 200 cc de tetrahidrofurano durante 1 hora bajo reflujo con lo que se presenta disolución. Después se separa en su mayor parte el disolvente por destilación en vacío y el residuo se agita con etanol. El precipitado cristalino se separa por succión y se seca. Rendimiento: 28 g de N- $\beta$ -ciano-3-(3,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-amino)-acriloi $\gamma$ -uretano. P.f. 191 - 193°C (descomposición).

15

b) 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -5-ciano-uracilo

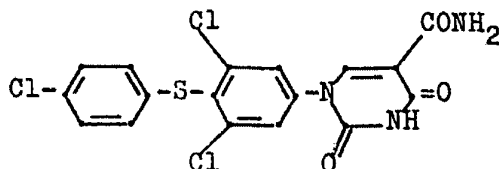
20

27 g del N- $\beta$ -ciano-3-(3,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-amino)-acriloi $\gamma$ -uretano, obtenido según a) se calientan en un dispositivo de destilación durante unos 15 minutos a 250°C hasta que haya terminado la disociación de etanol. La fusión que queda se recrystaliza entonces en ácido

ácético glacial. Rendimiento: 22 g de 1-3,5-dicloro-4-(4'-clorofeniltio)-fenil7-5-ciano-uracilo. P.f. 210 - 212°C.

c) 1-3,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-5-carbamido-uracilo

5

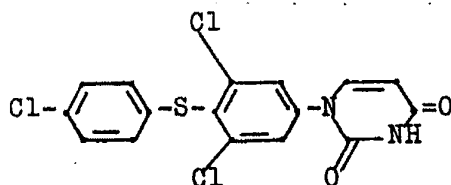


10

22 g del cian-uracilo obtenido según b) se calientan con 250 cc de ácido bromhídrico al 48 % durante 2 horas bajo reflujo. El producto primeramente se reblandece sin llegar a disolver y solidifica mas tarde de nuevo en forma cristalina. Se diluye con agua, se separa por succión y se recristaliza en ácido acético glacial. Rendimiento: 12 g de 1-3,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-5-carbamido-uracilo. P.f. 261 - 262°C (descomposición).

d) 1-3,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-uracilo

15



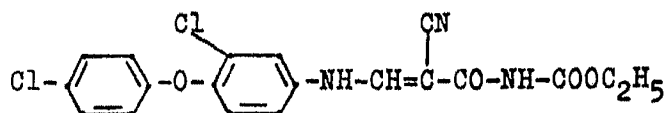
20

10 g del 1-3,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-5-carbamido-uracilo obtenido según c) se calientan en 100 cc de ácido sulfúrico al 78 % durante 15 minutos a 180°C hasta que haya terminado el desarrollo de CO<sub>2</sub>. Después se vierte el preparado en hielo, el producto de reacción se separa por filtración, se lava, se seca y se recristaliza en dimetilformamida-agua. Rendimiento: 6 g de 1-3,5-dicloro-4-

(4'-cloro-feniltio)-fenil7-uracilo. P.f. 222 - 225°C.

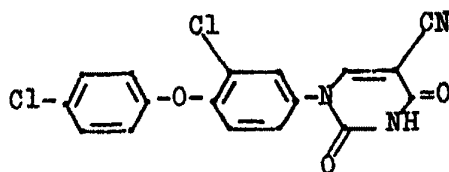
Análogo al ejemplo 2 se puede obtener, partiendo del N-(2-ciano-3-etoxi-acriloil)-uretano y 2,4'-dicloro-4-amino-difeniléter el 1-3-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil7-uracilo.

De N-(2-ciano-3-etoxi-acriloil)-uretano y 2,4'-dicloro-4-amino-difeniléter se obtiene el N-2-ciano-3-(3-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenilamino)-acriloil7-uretano



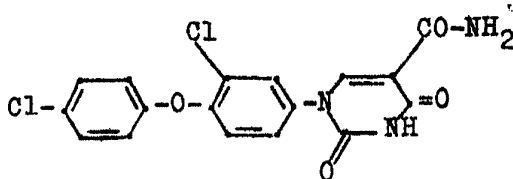
10 Rendimiento: 76 % de la teoría; p.f. 160 a 162°C (descomposición).

De este se obtiene, por reacción de cierre de anillo el 1-3-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil7-5-ciano-uracilo



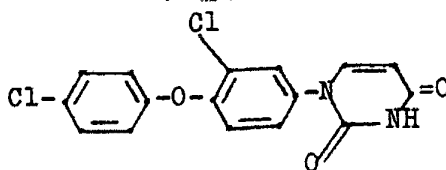
15 Rendimiento: 83 % de la teoría; p.f. 197 - 198°C.

Por saponificación parcial del compuesto anteriormente mencionado se obtiene el 1-3-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil7-5-carbamido-uracilo



20 Rendimiento: 63 % de la teoría; p.f. 260 - 265°C (descomposición).

Por ulterior saponificación y descarboxilación se obtiene el 1- $\overline{3}$ -cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo



Rendimiento: 71 % de la teoría; p.f. 263 - 265°C.

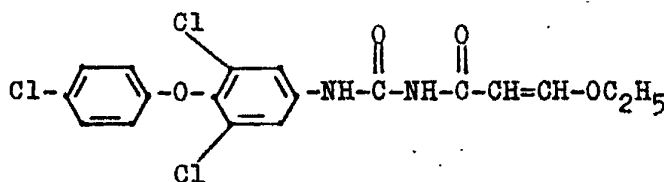
5 Ejemplo 3

1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-  
fenil $\overline{7}$ -uracilo

---

a) 1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-  
acriloil)-úrea

10



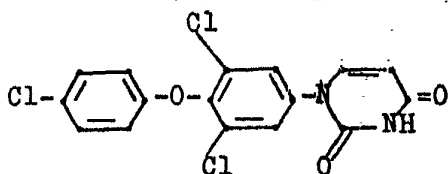
15

20

22,6 g de cianato de plata y 14,0 g de cloruro de ácido 3-etoxiacrílico se agitan en 250 cc de benceno seco durante 1 hora a 40°C. A la solución de 3-etoxi-acriloil-isocianato obtenida se le agregan, sin retirar las sales de plata suspendidas, 27,5 g de 3,5,4'-tricloro-4-amino-difeniléter. Terminada la reacción debilmente exotérmica se calienta aún durante 1 hora a 40°C. Después se diluye el preparado con 300 cc de éter de petróleo, se separa por filtración y el residuo de filtración se seca. Para su purificación se agita el producto obtenido a 130 a 140°C en 300 cc de dimetilformamida, las sales de plata se reducen por adición de 10 partes en peso de polvo de zinc, la solución se filtra hasta estar clara y

se enfría. Rendimiento: 25 g de 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil- $\gamma$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea; p.f. 252 - 254°C.

b) 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil- $\gamma$ -uracilo

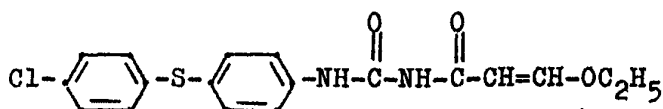


5 10 g del derivado de úrea obtenido según a) se calientan con 150 cc de terc.butanol y 2,8 g de terc.butilato potásico durante 30 minutos bajo reflujo. Después se separa el disolvente por destilación y el residuo se calienta en vacío durante 20 minutos a 120°C. El residuo se disuelve con 500 cc

10 de agua a 90°C, la solución se filtra hasta estar clara y el derivado de uracilo se precipita por acidificación con ácido acético diluido. Se filtra, se seca y se recristaliza en ácido acético. Rendimiento: 6 g de 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil- $\gamma$ -uracilo; p.f. 271 - 272°C.

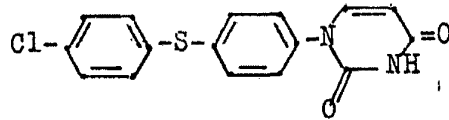
15 Análogo al ejemplo 3 se puede obtener partiendo del sulfuro 4-amino-4'-cloro-difenílico el 1- $\beta$ -(4'-cloro-feniltio)-fenil- $\gamma$ -uracilo:

c) 1- $\beta$ -(4'-clorofeniltio)-fenil- $\gamma$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea



20 Rendimiento: 72 % de la teoría; p.f. 216 - 217°C y de éste

d) 1- $\beta$ -(4'-cloro-feniltio)-fenil- $\gamma$ -uracilo



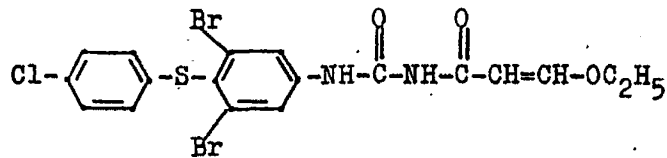
Rendimiento: 68 % de la teoría; p.f. 205 - 206°C.

Ejemplo 4

5

1-3,5-dibromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-uraciló

a) 1-3,5-dibromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-3-(3-etoxi-acriloil)-úrea



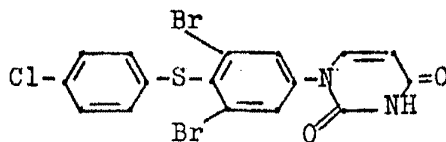
10 12,0 g de cianato de plata y 7,6 g de cloruro de ácido 3-etoxiacrílico se agitan en 150 cc de benceno durante 1 hora a 40°C y se agregan 20,0 g de sulfuro 3,5-dibromo-4'-cloro-4-amino-difenílico. Se sigue agitando durante una hora a 40°C, se diluye con 200 cc de éter de petróleo, se filtra y se seca. Para retirar las sales de plata se recristaliza

15 en dimetilformamida bajo adición de polvo de zinc.

Rendimiento: 18,0 g de 1-3,5-dibromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-3-(3-etoxi-acriloil)-úrea; p.f. 246 - 247°C (descomposición).

b) 1-3,5-dibromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-uracilo

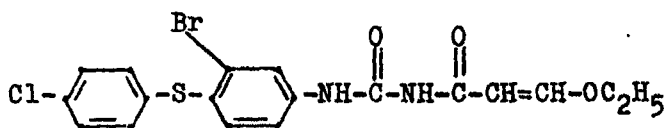
20



10 g del derivado de úrea obtenido según a) se agitan con 150 cc de etanol a 60°C y se disuelve goteando lejía sódica al 15 % (pH 10). Se agita durante 15 minutos a 60°C y se acidifica con ácido acético diluido. El derivado de uracilo precipitado se separa por succión, se seca y se reprecipita en dimetilformamida-agua. Rendimiento: 6,0 g de 1-3,5-dibromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-uracilo; p.f. 265 - 268°C (descomposición).

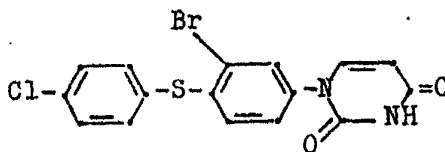
Análogo al ejemplo 4 se puede obtener, partiendo de sulfuro 3-bromo-4'-cloro-4-aminodifenílico el 1-3-bromo-4-(4'-clorofeniltio)-fenil7-uracilo.

1-3-bromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-3-(3-etoxiacrilolil)-úrea



15 Rendimiento: 76 % de la teoría; p.f. 219 - 221°C (descomposición), y de éste

1-3-bromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-uracilo



20 Rendimiento: 62 % de la teoría; p.f. 230 - 231°C (descomposición).

Análogo al ejemplo 3 se pueden obtener los siguientes 1-aryl-uracilos:

1-3-cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil7-uracilo,  
p.f. 217 - 218°C;

- 1- $\beta$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 184 a 186°C;
- 1- $\beta$ ,5-dibromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 265 a 268°C (bajo descomposición);
- 5 1- $\beta$ -bromo-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 230 a 231°C (bajo descomposición);
- 1- $\beta$ -metil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 217 - 218°C;
- 1- $\gamma$ -4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
10 p.f. 207 - 209°C;
- 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 222 - 225°C;
- 1- $\beta$ -cloro-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\gamma$ -5-metil-uracilo,  
p.f. 252 - 254°C;
- 15 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 271 - 272°C;
- 1- $\beta$ -cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 263 - 265°C;
- 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\gamma$ -5-metil-uracilo,  
20 p.f. 155 - 156°C;
- 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-clorofenoxi)-fenil $\gamma$ -6-metil-uracilo,  
p.f. 270 - 273°C;
- 1- $\beta$ -cloro-4-(1'-naftoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo, p.f. 200 - 202°C;
- 1- $\beta$ -cloro-4-(2'-naftoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo, p.f. 208 - 209°C;
- 25 1- $\beta$ -cloro-4-(2',6'-dimetil-fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 222 a 224°C;
- 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(2',6'-dimetil-fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
p.f. 212 - 214°C;
- 1- $\beta$ -cloro-4-(2',6'-diisopropil-fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo,  
30 p.f. 204 - 205°C;

- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',6'-diisopropil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 210 a 212°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-3',5'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo, p.f. 228 - 230°C;
- 5 1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 255 - 256°C;  
1- $\bar{3}$ -cloro-4-(4'-cloro-3',5'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo  
p.f. 257 - 258°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(1'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 249 - 251°C;
- 10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 247 - 249°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 288 - 290°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-(4"-cloro-fenoxi)-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo  
15 p.f. 250 - 252°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 237 - 238°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',6'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 238 - 240°C;
- 20 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-terc.butil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 249 - 251°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-isooctil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 215 - 217°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',6'-tricloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
25 p.f. 282 a 283°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-metil-4-metilmercapto-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -ura-  
cilo, p.f. 240 - 241°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fenoxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 275 - 278°C (bajo descomposición);
- 30 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-metil-4'-dimetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -

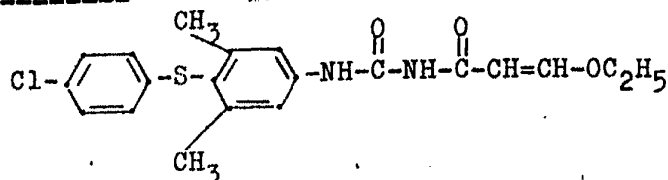
- uracilo, p.f. 194 - 196°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-hidroxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo  
p.f. 300 a 302°C;
- 5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -5-metil-uracilo,  
p.f. 258 - 260°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -5-metil-uracilo,  
p.f. 261 - 263°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-dimetilamidossulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -ura-  
cilo, p.f. 286 - 289°C (bajo descomposición);
- 10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-dinitro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 284 - 286°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ -dimetilamidossulfonil-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo, p.f.  $\sim$ 140°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
15 p.f. 288 - 290°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 302 - 304°C;
- 1- $\bar{3}$ -ciano-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 280 - 282°C;
- 20 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 231 - 233°C;
- 1- $\bar{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 216 - 218°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
25 p.f. 291 - 293°C (bajo descomposición);
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 243 - 245°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-diiodo-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 297 - 298°C;
- 30 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,

- p.f. 308 - 310°C (bajo descomposición);  
 1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 p.f. 153 - 155°C;  
 1- $\overline{3,5}$ -diiodo-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 5 p.f. 285 - 287°C;  
 1- $\overline{3,5}$ -dibromo-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 p.f. 269 - 271°C;  
 1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-metil-uracilo,  
 p.f. 178 - 179°C;  
 10 1- $\overline{3,5}$ -diiodo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 p.f. 294 - 296°C;  
 1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(4'-cloro-2'-nitro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 p.f. 182 - 184°C;  
 1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(4'-metilsulfonil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 15 p.f. 296 - 297°C (bajo descomposición);  
 1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(4'-bromo-3'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 p.f. 256 - 258°C;  
 1- $\overline{3,5}$ -dicloro-4-(3',5'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 p.f. 193 - 196°C;  
 20 1- $\overline{3,5}$ -dibromo-4-(3'-cloro-5'-metil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo,  
 p.f. 206 - 208°C;

Ejemplo 5

1- $\overline{3,5}$ -dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-  
fenil $\overline{7}$ -uracilo

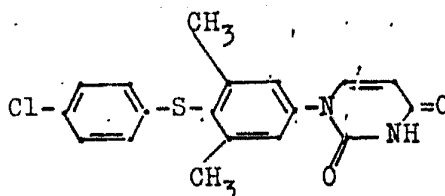
- a) 1- $\overline{3,5}$ -dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-  
 25 acriloil)-úrea



16,0 g de cianato de plata y 10,5 g de cloruro de ácido 3-etoxiacrílico se agitan en 150 cc de benceno seco durante 1 hora a 40°C. Después se agrega 1 g de sulfuro 3,5-dimetil-4'-cloro-4-amino-difenílico y se agita durante otra  
5 hora a 40°C. A continuación se diluye con 200 cc de éter de petróleo, se filtra y se seca. Para retirar las sales de plata se recristaliza en dimetilformamida bajo adición de polvo de zinc.

Rendimiento: 15 g de 1- $\beta$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-  
10 fenil-3-(3-etoxi-acriloil)-úrea; p.f. 236 - 238°C.

b) 1- $\beta$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-fenil-uracilo

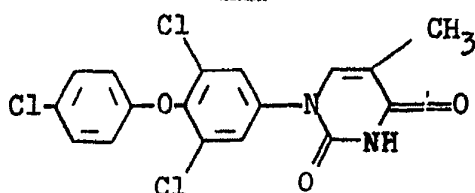


10 g de 1- $\beta$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-  
15 fenil-3-(3-etoxi-acriloil)-úrea obtenida bajo a) se disuelven en 150 cc de etanol y 2,5 g de lejía sódica al 44 % a 60°C y se deja reposar durante 15 horas a 20°C. A continuación se acidifica con ácido acético diluido, se filtra y se seca.

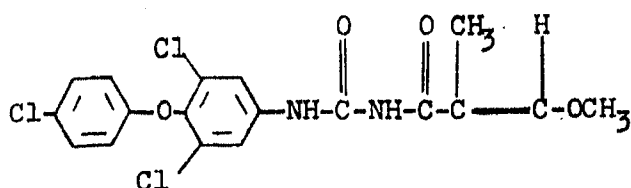
Rendimiento: 8,0 g de 1- $\beta$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-feniltio)-  
20 fenil-3-(3-etoxi-acriloil)-úrea; p.f. 184 a 186°C (en acetonitrilo).

#### Ejemplo 6

1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-  
fenil-5-metil-uracilo

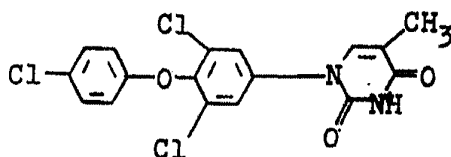


a) 1-(3,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil)-3-(3-metoxi-metacriloil)-úrea



5                    13,5 g de cianato de plata y 8,9 g de cloruro de ácido 3-metoxi-metacrílico se agitan en 200 cc. de benceno seco durante 1 hora a 40°C. A continuación se agregan 17,0 g de 2,6,4'-tricloro-4-amino-difeniléter y se sigue agitando durante una hora a 40°C. Después se diluye el preparado con el mismo volumen de éter de petróleo, se filtra y se seca. Mediante 10 recristalización en dimetilformamida bajo adición de pequeñas cantidades de polvo de zinc se obtiene el compuesto 1-(3,5-dicloro-4-(4'-clorofenoxi)-fenil)-3-(3-metoximetacril)-úrea en forma pura; rendimiento: 15,0 g; p.f. 215 - 216°C.

15 b) 1-(3,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil)-5-metil-uracilo



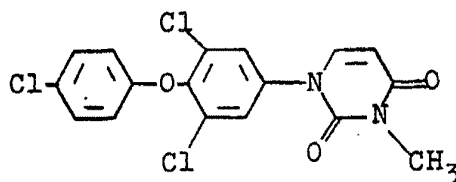
20                    13,0 g del derivado de úrea obtenido según a) se calientan con 4,5 g de terc.butilato potásico en 200 cc de terc.butanol durante 30 minutos bajo reflujo. A continua-

ción se separa el disolvente por destilación y el residuo se calienta durante 20 minutos a 15 Torr a 120°C (temperatura del baño). El producto de reacción se disuelve con 600 cc de agua a 80°C, se precipita con ácido acético diluido, se filtra y se seca. Mediante recristalización en ácido acético glacial-metanol se obtienen 8,0 g de 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil-7-5-metil-uracilo del p.f. 155 - 156°C.

En forma análoga se obtiene de cloruro de ácido 3-etoxi-crotonico y cianato de plata el 2-etoxi-crotonoil-isocianato y de éste con 2,6,4'-tricloro-4-amino-difeniléter la 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil-7-3-(3-etoxi-crotonoil)-úrea (p.f. 244 - 246°C bajo descomposición). Mediante cierre de anillo con terc.butilato potásico se obtiene de ésta el 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil-7-6-metil-uracilo (p.f. 270 - 272°C).

#### Ejemplo 7

1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-  
fenil-7-3-metil-uracilo



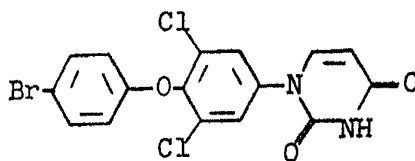
8,0 g de 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil-7-uracilo se disuelven en 200 cc de dimetilformamida, se agregan 2,4 g de terc.butilato potásico y a 50-60°C se agregan 3,5 g de ioduro metílico, en pequeñas porciones, en el plazo de 15 minutos. Después se sigue agitando aún durante 30 minutos a la misma temperatura, se precipita por adición de agua se filtra y se seca. Después de recristalizar en ácido acéti-

co diluido se obtienen 6,0 g de 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-metil-uracilo del p.f. 178 - 179°C.

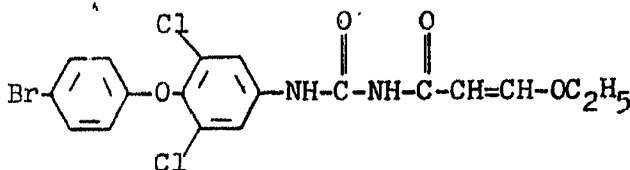
Ejemplo 8

5

1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromofenoxi)-  
fenil $\overline{7}$ -uracilo



a) 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxiacri-  
loil)-úrea



10

13,5 g de cianato de plata y 8,8 g de cloruro de ácido 3-etoxi-acrílico se agitan en 200 cc de benceno seco durante 1 hora a 40°C. Después se agregan 20,0 g de 2,6-dicloro-4'-bromo-4-amino-difeniléter y se agita durante otra hora a 40°C. A continuación se diluye con el mismo volumen de éter de petróleo, se filtra y se seca. Mediante recristalización en dimetilformamida bajo adición de poco polvo de zinc se obtiene el compuesto en forma pura; 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea. Rendimiento 22 g; p.f. 260 - 262°C bajo descomposición.

20

Empleando los derivados de 4-amino-difeniléter antes mencionados se pueden obtener en forma análoga los siguientes derivados de úrea:

- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea; p.f. 250 - 252°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',6'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-  
acriloil)-úrea, p.f. 205 - 206°C bajo descomposición;
- 5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',6'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-  
acriloil)-úrea, p.f. 230 - 232°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',6'-tricloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-eto-  
xi-acriloil)-úrea, p.f. 229 - 230°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-metil-4'-metilmercapto-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-  
10 (3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 238 - 239°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-metil-4'-dimetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-  
(3-etoxi-acriloil)-úrea; p.f. 229 - 230°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metilsulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-  
acriloil)-úrea, p.f. 261 - 262°C bajo descomposición;
- 15 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromo-3'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-  
acriloil)-úrea, p.f. 257°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(1'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea, p.f. 250 - 252°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4-(4'-cloro-fenoxi)-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-  
20 etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 242 - 244°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acri-  
loil)-úrea, p.f. 244 - 246°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea, p.f. 246 - 247°C;
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea, p.f. 247 - 248°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea, p.f. 263 - 264°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(3'-cloro-5'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-eto-  
30 xi-acriloil)-úrea, p.f. 243 - 245°C bajo descomposición;

1- $\bar{3}$ ,5-diodo-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea, p.f. 268 - 270°C bajo descomposición;

1- $\bar{3}$ ,5-diodo-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea, p.f. 271 - 273°C bajo descomposición;

5 1- $\bar{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-  
úrea, p.f. 216 - 218°C;

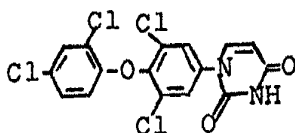
1- $\bar{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acri-  
loil)-úrea, p.f. 232 - 233°C

b) 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromofenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo

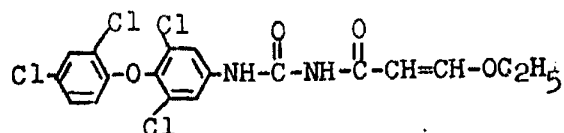
10 10 g del derivado de úrea obtenido según a) se  
calientan con 150 cc de terc.butanol y 2,4 g de terc.butolato  
potásico durante 30 minutos bajo reflujo. Después se separa  
el disolvente por destilación y el residuo se calienta en  
vacío durante 20 minutos a 120°C. El residuo se recoge con  
15 500 cc de agua a 90°C y se neutraliza con ácido acético dilui-  
do. Se filtra, se seca y se recristaliza en ácido acético.  
Rendimiento: 6 g de 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-bromofenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo, p.f. 288 - 290°C.

Ejemplo 9

20 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-dicloro-  
fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo



a) 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-  
etoxi-acriloil)-úrea



15 g de cianato de plata y 7,8 g de cloruro de ácido 3-etoxi-acrílico se agitan en 200 cc de benceno seco durante 1 hora a 40°C y después, bajo exclusión de humedad, se separa por filtración de las sales de plata. A la solución así obtenida de 3-etoxi-acrilóil-isocianato se agregan lentamente a 10°C 17,0 g de 4'-tetracloro-4-amino-difeniléter y a continuación se agita durante 1 hora a 40°C. Después se diluye con el mismo volumen de éter de petróleo, se filtra y se seca. Mediante recristalización en dimetilformamida se obtienen 20 g de 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-diclorofenoxi)-fenil-3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea. P.f. 263 - 264°C bajo descomposición.

15 Empleado los derivados de 4-aminodifeniléter antes mencionados se pueden obtener en forma análoga los siguientes derivados de úrea:

- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenil-3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea, p.f. 232 - 234°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-bromo-3'-cloro-fenoxi)-fenil-3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea, p.f. 252 - 253°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-etilsulfonil-fenoxi)-fenil-3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea, p.f. 236 - 237°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenil-3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea, p.f. 231 - 233°C;
- 25 1- $\bar{3}$ -bromo-5-metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil-3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea, p.f. 228 - 233°C;
- 1- $\bar{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-iodofenoxi)-fenil-3-(3-etoxi-acrilóil)-úrea, p.f. 260 - 261°C bajo descomposición;

- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-metilsulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 260 - 261°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',5'-tricloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 252 - 253°C bajo descomposición;
- 5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-2'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 269 - 270°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 259 - 260°C bajo descomposición;
- 10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-(2"-oxo-pirrolidinil)-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 237 - 240°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 248 - 250°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ -cloro-5-iodo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 257 - 258°C bajo descomposición;
- 15 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3-dimetilamino-4-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 235 - 236°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 244 - 245°C bajo descomposición;
- 20 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-(2",5"-dimetil-pirril)-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 240 - 242°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-ciano-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 243 - 244°C bajo descomposición;
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',6'-tricloro-3'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 249 - 251°C bajo descomposición;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',3'-dimetil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 248 - 249°C bajo descomposición;
- 30 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(5',6',7',8'-tetrahidro-1'-naftoxi)-fenil $\bar{7}$ -

- 3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 247 - 248°C bajo descomposición;
- 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-cloro-2'-metil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 246 - 249°C bajo descomposición;
- 5 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(5'-metoxi-1'-naftoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 243 - 244°C;
- 1-(3,5-dicloro-4-fenoxi-fenil)-3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 237 - 239°C;
- 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-2',3'-dimetil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 247 - 248°C;
- 10 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-metilsulfónil-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea; p.f. 273 - 275°C bajo descomposición;
- 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metilmercapto-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 265 - 267°C;
- 15 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 244 - 246°C bajo descomposición;
- 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2',3'-dicloro-4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 250 - 252°C bajo descomposición;
- 20 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-cloro-4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea; p.f. 267°C bajo descomposición;
- 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetilamino-naftoxi-(1))-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 234 - 236°C bajo descomposición;
- 25 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-naftoxi-(1))-fenil $\overline{7}$ -3-(3-etoxi-acriloil)-úrea, p.f. 265 - 267°C bajo descomposición.

b) 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-dicloro-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo

-----  
16,0 g del derivado de úrea obtenido según a) se

calientan con 4,3 g de terc.butilato potásico (al 90 %) en 200 cc de terc.butanol durante 20 minutos bajo reflujo, después se separa el disolvente por destilación y el residuo se calienta durante 20 minutos a 15 Torr a 100°C. A continuación se agita el preparado con 400 cc de agua a 90°, se acidifica con ácido acético diluido, se separa por filtración, se lava y se seca. Mediante recristalización en ácido acético glacial se obtienen 12 g de derivado de uracilo del p.f. 180 - 184°C.

En forma análoga se obtienen, de los derivados de úrea mencionados bajo a), los siguientes uracilos:

- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 256 - 257°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-bromo-3'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 268 - 270°C;
- 15 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-etilsulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 243 - 245°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo;  
p.f. 258 - 260°C;
- 1- $\bar{3}$ -bromo-5-metil-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
20 p.f. 231 - 233°C;
- 1- $\bar{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-iodo-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 304 - 306°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dibromo-4-(4'-metilsulfonil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 305 - 307°C;
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',5'-tricloro-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 233 - 234°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-2'-metil-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 237 - 239°C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
30 p.f. 325 - 327°C bajo descomposición;

- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'- $\langle$ 2"-oxo-pirrolidinil $\rangle$ -fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 278 - 279 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ -bromo-5-cloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 274 - 276 $^{\circ}$ C;
- 5 1- $\bar{3}$ -cloro-5-iodo-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 265 - 266 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-dimetilamino-4'-metil-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 128 - 130 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 248 - 250 $^{\circ}$ C;
- 10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'- $\langle$ 2",5"-dimetil-pirril $\rangle$ -fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 210 - 212 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-ciano-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 247 - 248 $^{\circ}$ C;
- 15 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4',6'-tricloro-3'-metil-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 232 - 233 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',3'-dimetil-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 256 - 257 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(5',6',7',8'-tetrahidro-1'-naftoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 237 - 240 $^{\circ}$ C;
- 20 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-cloro-2'-metil-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 243 - 246 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(5'-metoxi-1'-naftoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 288 - 289 $^{\circ}$ C;
- 25 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-fenoxi-fenil7-uracilo, p.f. 229 - 231 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-2',3'-dimetil-fenoxi)-fenil7-uracilo, p.f. 223 - 225 $^{\circ}$ C;
- 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-metilsulfonil-fenoxi)-fenil7-uracilo; p.f. 315 - 317 $^{\circ}$ C;
- 30

1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-metilmercapto-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 265 - 267°C;

1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo, p.f. 332 - 334°C bajo descomposición;

5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',3'-dicloro-4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo, p.f. 334 - 335°C bajo descomposición;

1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-cloro-4'-acetilamino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -  
uracilo, p.f. 280 - 282°C bajo descomposición;

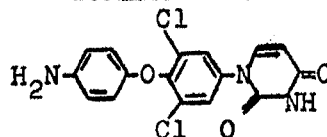
10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetilamino-naftoxi- (1) )-fenil $\bar{7}$ -uraci-  
lo, p.f. 311 - 312°C bajo descomposición;

1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-cloro-naftoxi- (1) )-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 188 - 191°C.

Ejemplo 10

15

1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-amino-  
fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo



20

8,0 g de 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-acetilamino-fenoxi)-  
fenil $\bar{7}$ -uracilo se calientan en 100 cc de ácido bromhídrico al  
48 % durante 1 hora bajo reflujo; se presenta primeramente di-  
solución, después de breve tiempo se precipita el producto de  
reacción. Se concentra por evaporación en vacío, se diluye con  
agua, se neutraliza mediante adición de amoníaco diluido, se  
filtra y se seca. Rendimiento: 6 g, p.f. 265 - 266°C.

25

En forma análoga se obtienen por saponificación  
con ácido bromhídrico al 48 % de los correspondientes deriva-  
dos de amino acetílico los uracilos siguientes:

1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2'-cloro-4'-amino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 194 - 198°C;

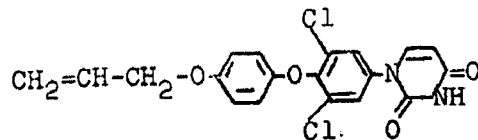
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(2',3'-dicloro-4'-amino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uraci-  
lo, p.f. 277 - 279°C bajo descomposición;

5 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(3'-cloro-4'-amino-fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 247 - 249°C;

1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-amino-naftoxi- $\langle 1 \rangle$ )-fenil $\bar{7}$ -uracilo,  
p.f. 252 - 255°C;

Ejemplo 11

10 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-aliloxi-  
fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo



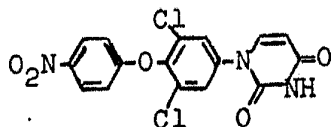
6,0 g de 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-hidroxi-fenoxi)-fe-  
nil $\bar{7}$ -uracilo se disuelven en 100 cc de dimetilformamida y a  
15 0° se introducen 2,5 g de terc.butilato potásico (al 90 %);  
cristaliza así la sal potásica del derivado uracílico. Des-  
pués se agregan 2,0 g de bromuro alílico y se agita durante  
12 horas a 20°C con lo que se disuelve. Se precipita mediante  
adición de agua, se filtra y se seca y se recristaliza en tolu-  
20 no. Rendimiento: 4,0 g; p.f. 186 - 187° (después de secar  
a 100°C/10 Torr).

En forma análoga se obtiene con cloroacetona el  
1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'- $\langle 2''$ -oxo-propoxi $\rangle$ -fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uraci-  
lo, p.f. 275 - 280°C,

25 con N,N-dimetil-2-cloro-atilamina en 1- $\bar{3}$ ,5-dicloro-4-(4'- $\langle 2''$ -  
dimetilamino-etoxi $\rangle$ -fenoxi)-fenil $\bar{7}$ -uracilo, p.f. 196 - 199°C.

Ejemplo 12

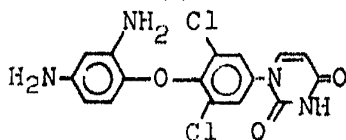
1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(4'-nitro-  
fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo



5 10,0 g de 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-fenoxi-fenil)-uracilo  
se disuelven a 5-10°C en 80 cc de ácido sulfúrico concentra-  
do y se introducen 3,3 g de nitrato potásico finemente pulve-  
rizado. Se agita durante 1 hora a 15 - 20°C y se vierte sobre  
hielo. Después se ajusta neutro con solución de amoniacó, el  
10 producto se separa por filtración, se lava y se seca. Para su  
purificación se recristaliza en ácido acético. Rendimiento 8  
g; p.f. 273 - 275°C bajo descomposición.

Ejemplo 13

1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(2',4'-diamino-  
fenoxi)-fenil $\gamma$ -uracilo



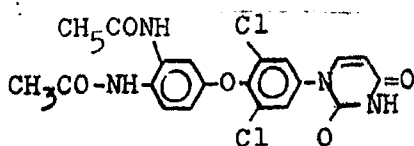
15 31,0 g de 1- $\beta$ ,5-dicloro-4-(2',4'-dinitro-fenoxi)-  
fenil $\gamma$ -uracilo se disuelven en 200 cc de dimetilformamida, se  
agregan 5,0 g de níquel Raney y a 20 - 40°C se hidrogena ba-  
20 jo 40 atmósferas de presión de hidrógeno hasta que haya ter-  
minado la recepción de hidrógeno. Se separa por filtración  
del catalizador, se concentra en vacío, el residuo se mezcla  
con 200 cc de éter absoluto y se deja cristalizar. Rendimien-

to 20,0 g de 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-diamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo del p.f. 244 - 245°C después de secar a 140°C/10 Torr.

Ejemplo 14

5

1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-bis-acetil-amino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo



10

4,0 g de 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-diamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo se calientan con 20 cc de dioxano bajo reflujo y se agregan 3,0 g de anhídrido acético. Bajo reacción exotérmica se presenta disolución. Después de 15 minutos a 90° se agrega agua hasta entarbiar y se deja cristalizar. Rendimiento 4,5 g de 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-bis-acetilamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo, p.f. 232 - 234°C bajo descomposición.

15

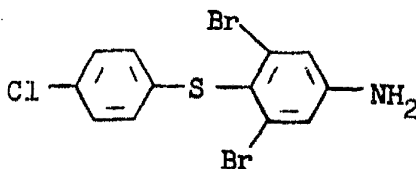
Sustituyendo en las instrucciones anteriores el anhídrido acético por 4,0 g de pirocarbonato de dietilo y trabajando por lo demás como se ha indicado, se obtienen 4,5 g de 1- $\overline{3}$ ,5-dicloro-4-(2',4'-bis-carboetoxiamino-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -uracilo; p.f. 247 - 249°C bajo descomposición.

Obtención de los productos de partida

20

Ejemplo A

Sulfuro 2,6-dibromo-4'-cloro-4-amino-difenílico



a) Sulfuro 2,6-dibromo-4'-cloro-4-nitro-difenílico

162 g de 4-cloro-tiofenol se disuelven en 250 cc de sulfóxido dimetílico y 450 cc de benceno, se agregan 72 g de polvo de hidróxido potásico (al 88 %) y conduciendo nitrógeno por encima se expulsa el agua bajo reflujo en un separador. Después se separa el benceno por destilación hasta 80°C a 20 Torr. La solución restante de 4-cloro-tiofenolato de potasio en sulfóxido dimetílico se gotea a 0 - 5°C a una solución de 400 g de 3,4,5-tribromo-nitrobenceno en 600 cc de dimetilformamida y el preparado se agita durante 12 horas a 20°C. Después se introduce y agita en 5 litros de agua, el producto de reacción se separa por filtración, se lava y se seca. Rendimiento 460 g de sulfuro 2,6-dibromo-4'-cloro-4-nitro-difenílico, p.f. 104 - 106°C (en acetona).

15 En forma análoga se pueden obtener:

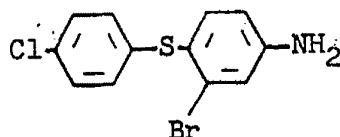
de 4-cloro-tiofenol y 3,4-dibromo-nitrobenceno el sulfuro 2-bromo-4'-cloro-4-nitro-difenílico, p.f. 125 - 126°C;  
de 4-cloro-tiofenol y 4-bromo-3-metil-nitrobenceno el sulfuro 2-metil-4'-cloro-4-nitro-difenílico, p.f. 95 - 97°C;

20 b) Sulfuro 2,6-dibromo-4'-cloro-4-amino-difenílico

250 g de sulfuro 2,6-dibromo-4'-cloro-4-nitro-difenílico se disuelven en 500 cc de tetrahidrofurano, se agregan 10 g de catalizador de níquel Raney anhidro y el preparado se hidrogena a 50 - 60°C y 50 atmósferas de presión de hidrógeno hasta terminar la recepción de hidrógeno. Después se separa el catalizador por filtración, el disolvente se separa por destilación y el residuo se recristaliza en tolueno. Rendimiento 175 g; p.f. 129 - 132°C.

Ejemplo B

Sulfuro 2-bromo-4'-cloro-4-amino-difenílico

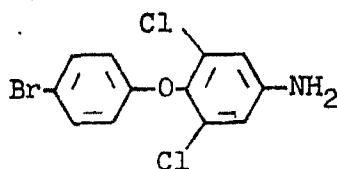


150 g de sulfuro 2-bromo-4'-cloro-4-nitro-dife-  
5 nílico se introducen en una solución de 335 g de dihidrato de  
cloruro de estaño-II en 400 cc de ácido clorhídrico concentra-  
do y 100 cc de dioxano se introducen a 70 - 80°C. La reduc-  
ción transcurre exotérmicamente; se calienta a continuación  
aún durante 30 minutos a 100°C y se vierte en una mezcla de  
10 1,2 litros de lejía sódica al 40 % y 1,2 kg de hielo. El com-  
puesto amino precipitado se separa por succión, se lava neu-  
tro y se seca. Para su purificación se recristaliza en aceto-  
na o tolueno; rendimiento 105 g; p.f. 60 - 62°C.

En forma análoga se obtiene de sulfuro 2-metil-  
15 4'-cloro-4-nitro-difenílico el sulfuro 2-metil-4'-cloro-4-  
amino-difenílico del p.f. 65 - 66°C.

Ejemplo C

2,6-dicloro-4'-bromo-4-amino-difeniléter



20 a) 2,6-dicloro-4'-bromo-4-nitro-difeniléter

60 g de 4-bromo-fenol se disuelven en una mezcla  
de 120 cc de sulfóxido dimetílico y 300 cc de benceno, se agre-  
gan 24 g de polvo de potasa cáustica (al 88 %) y el agua se  
expulsa aceotrópicamente a través de un separador. A continua-

ción se separa el benceno por destilación a 20 Torr y 60°C. La solución residual de 4-bromo-fenolato potásico en sulfoxido dimetílico se gotea a 10°C a una solución de 79 g de 3,4,5-tricloro-nitrobenceno en 300 cc de dimetilformamida. A conti-  
5 nuación se agita aún durante 12 horas a 20°C, el preparado se introduce y agita en 5 litros de agua, el producto de reacción se separa por filtración, se lava y se seca. Rendimiento 120 g; p.f. 121 - 122°C.

Análogamente se pueden obtener:

- 10 de 4-iodo-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6-dicloro-4'-iodo-4-nitro-difeniléter, p.f. 135 - 137°C;  
de 2,6-dimetil-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6-dicloro-2',6'-dimetil-4-nitro-difeniléter, p.f. 109-111°C;  
de 2,6-dicloro-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6,2',6'  
15 tetracloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 141 - 143°C;  
de 2,4,6-tricloro-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6,2',4',6'-pentacloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 100-101°C;  
de 3-metil-4-metilmercapto-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6-dicloro-3'-metil-4'-metilmercapto-4-nitro-difenil-  
20 éter, p.f. 83 - 86°C;  
de 3-metil-4-dimetilamino-fenol y 3,4,5-triclorobenceno el 2,6-dicloro-3'-metil-4'-dimetilamino-4-nitro-difeniléter, p.f. 65 - 66°C;  
de 4-metilsulfonil-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6-  
25 dicloro-4'-metilsulfonil-4-nitro-difeniléter, p.f. 163-165°C;  
de 4-bromo-3-cloro-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6,3'-tricloro-4'-bromo-4-nitro-difeniléter, p.f. 110-112°C;  
de 1-hidroxi-naftalina y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 3,5-dicloro-4-(1'-naftoxi)-nitrobenceno, p.f. 100 - 102°C;  
30 de 4'-cloro-4-hidroxi-difeniléter y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno

- no el 3,5-dicloro-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenoxi)-nitrobenceno, p.f. 182 - 184°C;
- de 4-cloro-fenol y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6,4'-tricloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 101 - 103°C;
- 5 de 4-hidroxi-acetofenona y 3,4,5-tricloro-nitrobenceno el 2,6-dicloro-4'-acetil-4-nitro-difeniléter, p.f. 123 - 125°C;
- de 4-cloro-fenol y 3,4,5-tribromo-nitrobenceno el 2,6-dibromo-4'-cloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 128 - 130°C;
- de 4-bromo-fenol y 3,4,5-tribromo-nitrobenceno el 2,6,4'-tri-
- 10 bromo-4-nitro-difeniléter, p.f. 126 - 128°C;
- de 4-yodo-fenol y 3,4,5-tribromo-nitrobenceno el 2,6-dibromo-4'-yodo-4-nitro-difeniléter, p.f. 135 - 137°C;
- de 3-cloro-5-metil-fenol y 3,4,5-tribromo-nitrobenceno el 2,6-dibromo-3'-cloro-5'-metil-4-nitro-difeniléter; p.f. 177 - 179°C;
- 15 de 4-bromo-fenol y 4-bromo-3,5-diiodo-nitrobenceno el 2,6-diiodo-4'-bromo-4-nitro-difeniléter, p.f. 138 - 140°C;
- de 4-yodo-fenol y 4-bromo-3,5-diiodo-nitrobenceno el 2,6,4'-triiodo-4-nitro-difeniléter, p.f. 147 - 149°C;
- de 4-cloro-fenol y 4-cloro-3,5-dimetil-nitrobenceno el 2,6-
- 20 dimetil-4'-cloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 137 - 138°C;
- de 4-cloro-fenol y 3,4-dicloro-5-metil-nitrobenceno el 2,4'-dicloro-6-metil-4-nitro-difeniléter, p.f. 113 - 114°C.

b) 2,6-dicloro-4'-bromo-4-amino-difeniléter

- 110 g de 2,6-dicloro-4'-bromo-4-nitro-difeniléter
- 25 obtenido según a) se introducen a 80°C en una solución de 226 g de dihidrato de cloruro de estaño-II en 200 cc de ácido clorhídrico concentrado y 150 cc de dioxano. A continuación se calienta aún durante 30 minutos bajo reflujo. El preparado se vierte entonces en 1 litro de lejía sódica al 40 % y 1 li-

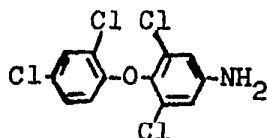
tro de agua de hielo, se filtra, se lava neutro y se seca.  
Rendimiento: 90 g; p.f. 149 - 150°C (en tolueno).

En forma análoga se pueden obtener:

- 2,6-dicloro-4'-iodo-4-amino-difeniléter, p.f. 148-149°C;
- 5 2,6-dicloro-2',6'-dimetil-4-amino-difeniléter, p.f. 168-169°C;
- 2,6,2',6'-tetracloro-4-amino-difeniléter, p.f. 170 - 172°C;
- 2,6,2',4',6'-pentacloro-4-amino-difeniléter, p.f. 177-178°C;
- 2,6-dicloro-3'-metil-4'-metilmercapto-4-amino-difeniléter,  
p.f. 136 - 137°C;
- 10 2,6-dicloro-3'-metil-4'-dimetilamino-4-amino-difeniléter,  
p.f. 139 - 140°C;
- 2,6-dicloro-4'-metilsulfonil-4-amino-difeniléter, p.f. 204 -  
206°C;
- 2,6,3'-tricloro-4'-bromo-4-amino-difeniléter, p.f. 144 - 146°C;
- 15 3,5-dicloro-4-(1'-naftoxi)-anilina, p.f. 106 - 107°C;
- 3,5-dicloro-4-(4-(4'-cloro-fenoxi)-fenoxi)-anilina, p.f. 115-  
117°C;
- 2,6,4'-tricloro-4-amino-difeniléter, p.f. 158 - 160°C;
- 2,6-dicloro-4'-acetil-4-amino-difeniléter, p.f. 116 - 119°C;
- 20 2,6-dibromo-4'-cloro-4-amino-difeniléter, p.f. 136 - 138°C;
- 2,6,4'-tribromo-4-amino-difeniléter, p.f. 146 - 147°C;
- 2,6-dibromo-4'-iodo-4-amino-difeniléter, p.f. 170 - 171°C;
- 2,6-dibromo-3'-cloro-5'-metil-4-amino-difeniléter, p.f. 157 -  
158°C;
- 25 2,6-diiodo-4'-bromo-4-amino-difeniléter, p.f. 147 - 149°C;
- 2,6,4'-triiodo-4-amino-difeniléter, p.f. 196 - 197°C;
- 4'-cloro-2,6-dimetil-4-amino-difeniléter, p.f. 100 - 101°C;
- 2,4'-dicloro-6-metil-4-amino-difeniléter, p.f. 140 - 141°C.

Ejemplo D

2,6,2',4'-tetracloro-4-amino-difeniléter



a) 2,6,2',4'-tetracloro-4-nitro-difeniléter

5                    65 g de 2,4-dicloro-fenol y 50 g de terc.butila-  
to potásico (al 90 %) se disuelven en 200 cc de sulfóxido di-  
metílico y la solución se gotea a 20 - 30°C a una solución  
de 91 g de 3,4,5-tricloro-nitrobenceno en 200 cc de dimetil-  
formamida. A continuación se calienta aún durante 1 hora a 80°  
10 y el preparado se vierte y agita entonces en 4 litros de agua  
de 80°. El producto de reacción cristalizado se separa por  
filtración, se lava ulteriormente con agua caliente y se seca.  
Rendimiento 137 g; p.f. 141 - 144°C. El producto está sufi-  
cientemente puro para su ulterior elaboración; el cromatogra-  
15 ma de capa delgada no muestra impureza alguna.

En forma análoga se pueden obtener:

2,6-dicloro-4'-metoxi-4-nitro-difeniléter, p.f. 141 - 143°C;  
2,6,4'-tribromo-3'-cloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 129-132°C;  
2,6-dicloro-4'-etilsulfonil-4-nitro-difeniléter, p.f. 125 -  
20 128°C;  
2,6-dibromo-4'-metoxi-4-nitro-difeniléter; p.f. 150 - 151°C;  
2-bromo-6-metil-4'-cloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 120 -124°C;  
2-bromo-6-cloro-4'-iodo-4-nitro-difeniléter, p.f. 128-129°C;  
2,6-dibromo-4'-metilsulfonil-4-nitro-difeniléter, p.f. 176 -  
25 178°C;  
2,6,2',4',5'-tricloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 101 - 104°C;  
2,6,4'-tricloro-2'-metil-4-nitro-difeniléter, p.f. 124 - 127°C;

- 2,6-dicloro-4'-acetilamino-4-nitro-difeniléter, p.f. 206 - 208°C;
- 2,6-dicloro-4'-(2"-oxo-pirrolidinil)-4-nitro-difeniléter, p.f. 181 - 182°C;
- 5 2-bromo-4',6-dicloro-4-nitro-difeniléter, p.f. 108 - 110°C;
- 2,4'-dicloro-6-iodo-4-nitro-difeniléter, p.f. 114 - 116°C;
- 2,6-dicloro-3'-dimetilamino-4'-metil-4-nitro-difeniléter, p.f. 93 - 96°C;
- 2,6-dicloro-4'-fluor-4-nitro-difeniléter, p.f. 117 - 119°C;
- 10 2,6-dicloro-4'-(2",5"-dimetil-pirril)-4-nitro-difeniléter, p.f. 179 - 181°C;
- 2,6-dicloro-4'-ciano-4-nitro-difeniléter, p.f. 138 - 140°C;
- 2,6,2',4',6'-pentacloro-3'-metil-4-nitro-difeniléter, p.f. 141 - 145°C;
- 15 2,6-dicloro-5',6',7',8'-tetrahidro-4-nitro-fenil-naftil-(1')-éter, p.f. 132 - 134°C;
- 2,6,3'-tricloro-2'-metil-4-nitro-difeniléter, p.f. 102 - 104°C;
- 2,6-dicloro-5'-metoxi-4-nitro-fenil-naftil-(1')-éter, p.f. 140 - 142°C;
- 20 2,6,4'-tricloro-2',3'-dimetil-4-nitro-difeniléter, p.f. 157 - 158°C;
- 2,6,2'-tricloro-4'-metilsulfonil-4-nitro-difeniléter; p.f. 208 - 210°C;
- 2,6-dicloro-4'-metilmercapto-4-nitro-difeniléter; p.f. 90-93°C;
- 25 2,6,2'-tricloro-4'-acetilamino-4-nitro-difeniléter, p.f. 159 - 161°C;
- 2,6,2',3'-tetracloro-4'-acetilamino-4-nitro-difeniléter, p.f. 173 - 174°C;
- 2,6,3'-tricloro-4'-acetilamino-4-nitro-difeniléter; p.f. 188- 191°C;
- 30

2,6,4'-tricloro-4-nitro-fenil-naftil-(1')-éster, p.f. 118-119°C;  
2,6-dicloro-4'-acetilamino-4-nitro-fenil-naftil-(1')-éster, p.  
f. 232 - 234°C.

b) 2,6,2',4'-tetracloro-4-amino-difeniléter

5                   135 g del compuesto nitro obtenido bajo a) se in-  
troducen a 80°C en una mezcla de 285 g. de dihidrato de cloru-  
ro de estaño-II, 250 cc de ácido clorhídrico concentrado y 80  
cc de dioxano. La temperatura sube aquí a 105°C. Se agita aún  
durante 30 minutos a 100°C, se enfría a 50°C y se vierte en  
10 una mezcla de 1,2 litros de lejía sódica al 44 % y 1,2 litros  
de agua. Después de enfriar se separa por filtración en pro-  
ducto, se lava neutro con agua y se seca. Rendimiento 114 g,  
p.f. 147 - 150°C después de recrystalizar en bencina de lava-  
do.

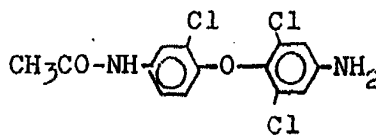
15                   En forma análoga se pueden obtener:

2,6-dicloro-4'-metoxi-4-amino-difeniléter, p.f. 139 - 142°C;  
2,6,4'-tribromo-3'-cloro-4-amino-difeniléter, p.f. 143 - 144°C  
2,6-dicloro-4'-etilsulfonil-4-amino-difeniléter, p.f. 147 -  
148°C;  
20 2,6-dibromo-4'-metoxi-4-amino-difeniléter, p.f. 115 - 116°C;  
2-bromo-6-metil-4'-cloro-4-amino-difeniléter, p.f. 122 - 123°C;  
2-bromo-6-cloro-4'-iodo-4-amino-difeniléter, p.f. 153 - 155°C;  
2,6-dibromo-4'-metilsulfonil-4-amino-difeniléter, p.f. 243 -  
245°C;  
25 2,6,2',4',5'-pentacloro-4-amino-difeniléter, p.f. 132 - 134°C;  
2,6,4'-tricloro-2'-metil-4-amino-difeniléter, p.f. 104-106°C;  
2,6-dicloro-4'-acetilamino-4-amino-difeniléter, p.f. 240-241°C;  
2,6-dicloro-4'-(2"-oxo-pirrolidinil)-4-amino-difeniléter, p.  
f. 198 - 199°C;

- 2-bromo-4',6-dicloro-4-amino-difeniléter, p.f. 138 - 140°C;  
2,4'-dicloro-6-iodo-4-amino-difeniléter, p.f. 113 - 114°C;  
2,6-dicloro-3'-dimetilamino-4'-metil-4-amino-difeniléter, p.  
f. 88 - 90°C;
- 5 2,6-dicloro-4'-fluor-4-amino-difeniléter, p.f. 140 - 143°C;  
2,6-dicloro-4'-(2'',5''-dimetil-pirril)-4-amino-difeniléter, p.  
f. 188 - 192°C;  
2,6-dicloro-4'-ciano-4-amino-difeniléter, p.f. 164 - 167°C;  
2,6,2',4',6'-pentacloro-3'-metil-4-amino-difeniléter, p.f.
- 10 130 - 133°C;  
2,6-dicloro-2',3'-dimetil-4-amino-difeniléter, p.f. 104 - 107°C;  
2,6-dicloro-5',6',7',8'-tetrahidro-4-amino-fenil-naftil-(1')-  
éter, p.f. 108 - 110°C;  
2,6,3'-tricloro-2'-metil-4-amino-difeniléter, p.f. 81 - 82°C;
- 15 2,6-dicloro-5'-metoxi-4-amino-fenil-naftil-(1')-éter, p.f.  
146 - 148°C;  
2,6,4'-tricloro-2',3'-dimetil-4-amino-difeniléter, p.f. 142 -  
143°C;  
2,6,2'-tricloro-4'-metilsulfonil-4-amino-difeniléter, p.f.
- 20 166 - 168°C;  
2,6-dicloro-4'-metilmercapto-4-amino-difeniléter, p.f. 125 -  
127°C;  
2,6,4'-tricloro-4-amino-fenil-naftil-(1')-éter, p.f. 140 -  
142°C.

25 Ejemplo E

2,6,2'-tricloro-4'-acetilamino-4-amino-difenil-  
éter



110 g de 2,6,2'-tricloro-4'-acetilamino-4-nitro-difeniléter se agitan con 300 cc de metanol y se mezcla con ;  
5,0 g de níquel Raney. Después se hidrogena a 40 - 60°C y una  
presión de hidrógeno de 60 atmósferas hasta terminar la recep-  
5 ción de hidrógeno. La solución caliente se separa del cata-  
lizador, por filtración, el filtrado se mezcla con agua ca-  
liente hasta enturbiar y se deja cristalizar.

Rendimiento: 85 g; p.f. 180 - 183°C.

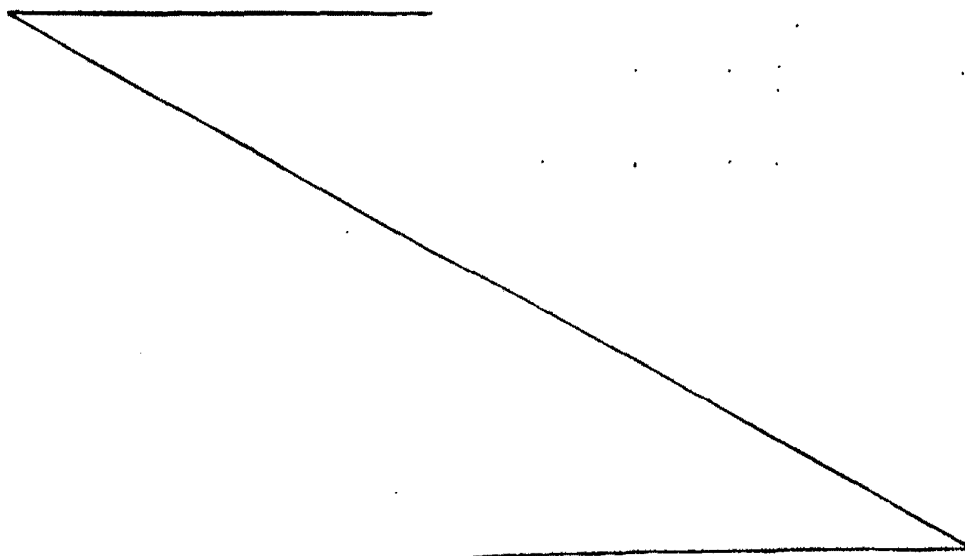
En forma análoga se pueden obtener los siguien-  
10 tes derivados de 4-amino-difenilo a partir de los correspon-  
dientes compuestos nitro:

2,6,3'-tricloro-4'-acetilamino-4-amino-difeniléter, p.f. 177 -  
178°C;

15 2,6,2',3'-tetracloro-4'-acetilamino-4-amino-difeniléter, p.  
f. 223 - 225°C;

2,6-dicloro-4'-acetilamino-4-amino-difeniléter, p.f. 240 -  
241°C;

2,6-dicloro-4'-acetilamino-4-amino-fenil-naftil-(1')-éter,  
p.f. 202 - 205°C.



N O T A

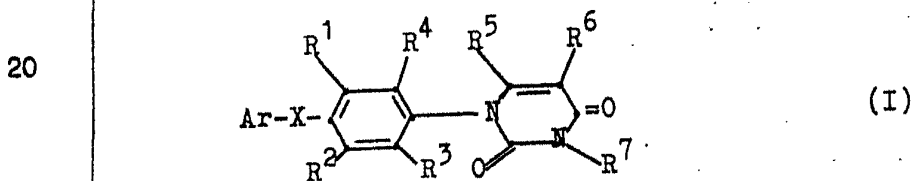
=====

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en la República Federal Alemana, con el número y fecha siguiente: nº P 24 14 612.1 de 26 de marzo de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ARILURACILOS; caracterizándose por lo siguiente:

10

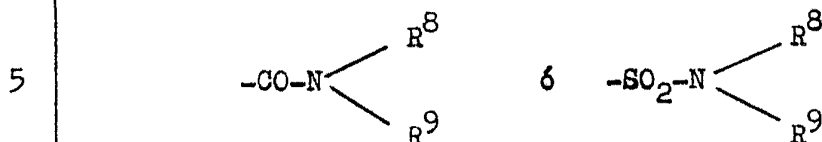
15

1. Procedimiento para la obtención de 1-ariluracilos de fórmula



donde Ar significa arilo, en caso dado sustituido, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>

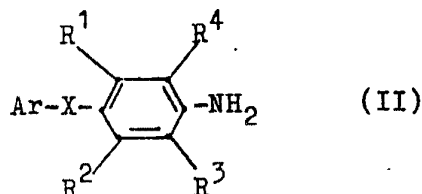
y R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, acilamino, nitrilo, alcoxi-carbonilo, trifluormetilo ó los restos



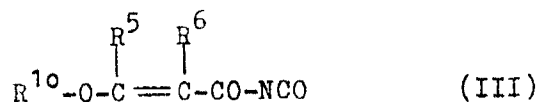
donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo, alqueniilo, ó donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo eheterocíclico, en caso dado conteniendo ulteriores heteroátomos, y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo o alqueniilo, y X significa oxígeno, azufre, SO ó SO<sub>2</sub>, caracterizado porque

10

a) compuestos de fórmula

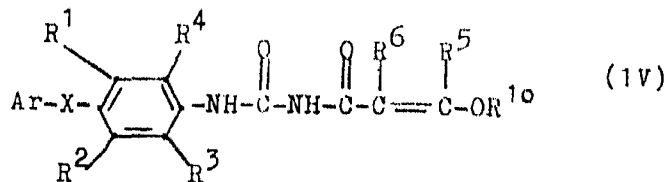


15 donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con un acilisocianato de fórmula



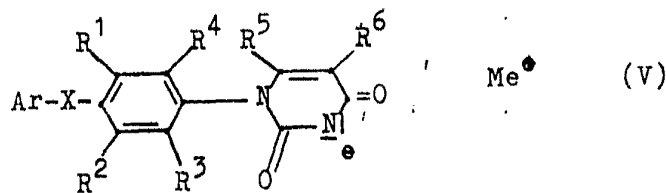
donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado arriba indicado y R<sup>10</sup> significa alquilo, y, a continuación, los compuestos así obtenidos, de fórmula

20



donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> tienen los significados arriba indicados, se tratan con alcóxidos de metal alcalino y la sal alcalina del correspondiente derivado de uracilo así obtenida, de fórmula

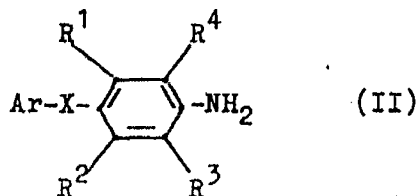
5



donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados arriba indicados y Me<sup>+</sup> significa un catión de metal alcalino mediante tratamiento con ácidos se transforma en el uracilo libre ó, en caso dado con agentes de alquilación o bien de alquenilación se transforma en compuestos N-alquílicos o bien N-alquenílicos, ó

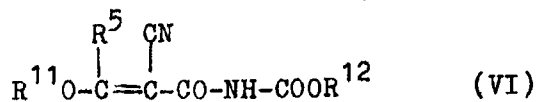
10

b) los compuestos de fórmula

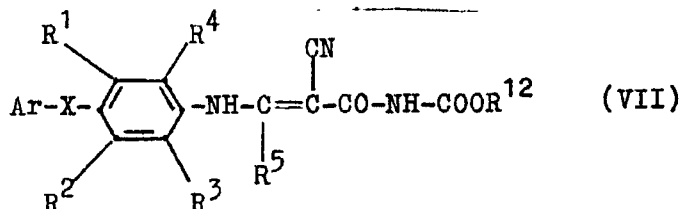


15

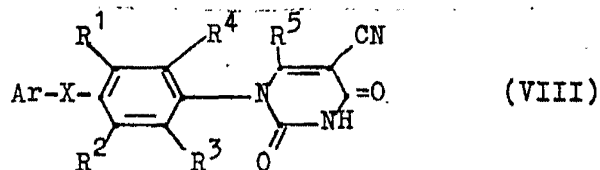
donde Ar, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula



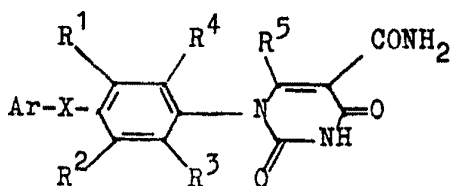
donde  $R^5$  tiene el significado arriba indicado y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  significan alquilo, y los derivados de enamina así obtenidos, de fórmula



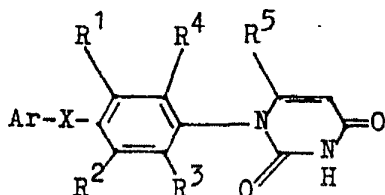
5 donde Ar, X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^{12}$  tienen los significados arriba indicados, por calentamiento se transforman en derivados de uracilo de fórmula



10 donde Ar, X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados arriba indicados, y en caso dado se aíslan, así como por hidrólisis a temperaturas más elevadas se transforman en los compuestos de fórmula



15 donde Ar,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado arriba indicado, en caso dado se aíslan y, mediante ulterior hidrólisis y descarboxilación se transforman en compuestos de fórmula



y estos, en caso dado con agentes de alquilación o bién de alquenilación se transforman en compuestos de N-alquilo o bién de N-alquenilo.

5 2. Procedimiento para la obtención de 1-ariluracilos, tal y cómo queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 77 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 MAR. 1975

10

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GÓMEZ ACEBO Y BODET  
Firmado: L. Geste Fernández

