



⑩ ES	⑪ NUMERO 440.342	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES: ⑭ NUMERO	⑮ FECHA	⑯ PAIS
37232/74	23 de agosto de 1.974	Inglaterra

⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A01N	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-----------------------	--	-------------------------------------

㉑ TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para la preparaci3n de triazapentadienos.

㉒ SOLICITANTE (S) PFIZER CORPORATION.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, Rep3blica de Panam3.
--

㉓ INVENTOR (ES) Dr. Michael Raymond Graves Leeming, Dr. Alexander Ballingall Penrose.

㉔ TITULAR (ES)

㉕ REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.

PATENTE DE INVENCION

=====

PLC 223.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZAPENTADIENOS

=====

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, Colon, República de Panamá.

=====

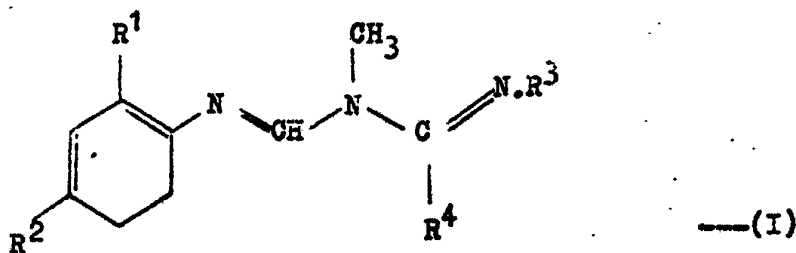
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar una serie de triazapentadienos con propiedades acaricidas e insecticidas.

Los compuestos obtenidos por la invención son particularmente eficaces para destruir una o más etapas

del ciclo de vida de garrapatas que tienden a infectar la piel de animales, tales como ganado vacuno, y en consecuencia son especialmente útiles como agentes ectoparasiticidas para el tratamiento de tales animales. Igualmente son útiles para proteger las plantas de acáridos tales como ácaros de araña fitofagosos e insectos de plantas tales como afidos del guisante (hemipteros). También son activos contra los mosquitos de la fiebre amarilla (dípteros).

Todas las etapas del ciclo de vida de las garrapatas tienden a dañar la piel de los animales afligidos y destruir con ello el estado de la piel, con la consecuencia de que, por ejemplo, las pieles de ganado vacuno y ovejas, proyectadas para la fabricación de cuero y piel de oveja, respectivamente, se ven reducidas en cuanto a calidad. Por otra parte, las garrapatas pueden facilitar la transmisión de enfermedades al animal aquejado pudiendo afectarse de un modo detrimental el estado general de salud y la calidad de carne del animal.

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos triazapentadienos de fórmula:



en la que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄; R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₄; R³ es un grupo cicloalquilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁-C₄ o un átomo de halógeno; un grupo

alquilo C_1-C_4 sustituido por un grupo arilo; o un grupo
alquilo C_1-C_4 sustituido por un grupo cicloalquilo C_4-C_{10} ,
estando opcionalmente sustituido dicho grupo cicloalquilo
por un grupo alquilo C_1-C_4 o un átomo de halógeno; y R^4 es
5 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo de
fórmula $-SR^5$ en donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo C_1-C_4 ; y sus sales de adición de ácido con ácidos or-
gánicos dibásicos, débiles, por ejemplo ácido maléico, citra-
cónico, tartárico o di-p-tolil-tartárico.

10 En esta memoria, el término "halógeno" significa
fluor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos alquilo que contienen 3 o más átomos de
carbono pueden ser de cadena recta o ramificada. Los grupos
alquilo preferidos contienen uno o dos átomos de carbono.

15 El término "arilo" tal y como aquí se utiliza, in-
cluye grupos arilo sustituidos o no, por ejemplo grupos fenilo
opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ,
halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo o un éster de fórmu-
la $-COOR^6$ en donde R^6 es un grupo alquilo C_1-C_4 . El grupo
20 arilo preferido es un grupo fenilo sustituido por uno o dos
grupos alquilo o alcoxi C_1-C_4 .

Grupos cicloalquilo preferidos son los que están
sin sustituir y contienen 5, 6 o 7, más preferiblemente 5 ó 6
átomos de carbono en el anillo.

25 R^1 es preferiblemente un grupo metilo.

R^2 es preferiblemente un grupo metilo o un átomo
de cloro.

30 R^3 es preferiblemente un grupo ciclopentilo o ciclo-
hexilo insustituido; un grupo metilo o etilo sustituido por
un grupo fenilo, estando sustituido opcionalmente dicho grupo

fenilo por uno o dos grupos alquilo o alcoxi C_1-C_4 ; o un grupo metilo o etilo sustituido por un grupo ciclopentilo o ciclohexilo insustituido.

5 Alternativamente, R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno. Según otro aspecto, R^4 es preferiblemente un grupo metilo o etilo o un grupo de fórmula $-SR^5$ en donde R^5 es un grupo metilo o etilo.

Compuestos individuales particularmente preferidos son los siguientes:

10 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

1-ciclopentil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

15 1-ciclohexil-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

1-(2-{p-tolil}etil)-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

1-(2-{3,4-dimetoxifenil}etil)-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

20 1-(ciclohexilmetil)-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

1-(ciclohexilmetil)-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

25 1-fenetil-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

1-(2-{3,4-dimetoxifenil}etil)-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

1-fenetil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno;

30 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-2,3-dimetil-1,3,5-triazapenta-

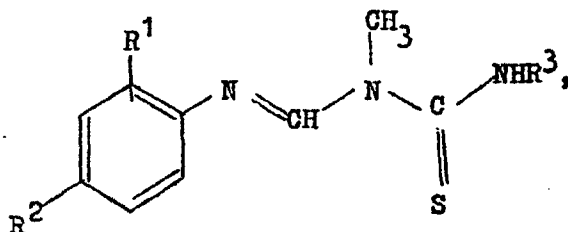
penta-1,4-dieno;

1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-2-etil-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno; y

1-ciclopentil-5-(2,4-dimetilfenil)-2,3-dimetil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno.

5

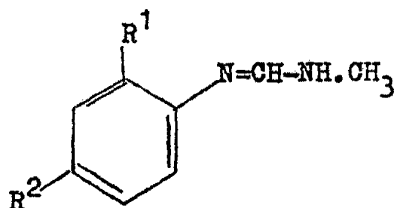
Debe entenderse que los compuestos de fórmula (I), en la que R^4 es SH, pueden existir predominantemente en su forma tautomérica, es decir:



10

Los compuestos de la invención se pueden preparar por diversas vías, incluyendo las siguientes:

(1) Los compuestos en donde R^4 es hidrógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar una formamidina de fórmula:



—(II)

15

con un isonitrilo de fórmula $R^3.NC$. La reacción se puede efectuar en presencia de un catalizador adecuado, más preferiblemente un catalizador cuproso tal como óxido cuproso o cloruro cuproso, en una cantidad de traza, siendo una temperatura de reacción adecuada la de 50 a 80°C. Generalmente no se recomienda incrementar las temperaturas de reacción ya

20

que se incrementaría la formación de subproductos debido a la reacción de una molécula de compuesto (II) con otra molécula del mismo. La reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como benceno o tolueno.

5

Generalmente, se necesitan tiempos de reacción largos de como mínimo 48 horas.

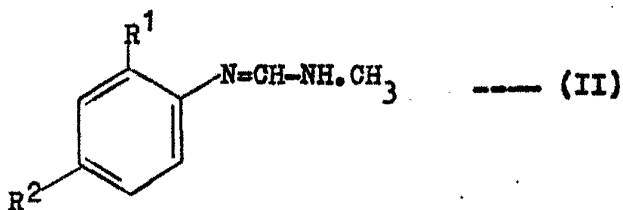
10

Normalmente, el producto se recupera por evaporación de la mezcla de reacción in vacuo para dejar un aceite que, si es necesario, puede purificarse mediante un procedimiento convencional, tal como tratamiento con alúmina neutra en éter de petróleo (40-60°C). El aceite purificado puede cristalizar tras reposo, para dar cristales del producto deseado de fórmula I.

15

Los isonitrilos de fórmula $R^3.NC$ y las formamidas de fórmula (II) son compuestos conocidos o se pueden preparar por procedimientos análogos a los existentes en la técnica anterior. Métodos para la preparación de formamidas que caen dentro de la fórmula (II), se describen, por ejemplo, en las Patentes británicas No. 964.640, 1.039.930 y 1.327.936. (2). Los compuestos en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, se pueden preparar haciendo reaccionar una formamida de fórmula:

20



25

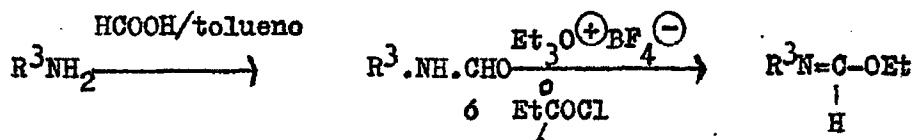
con un imidato de fórmula:



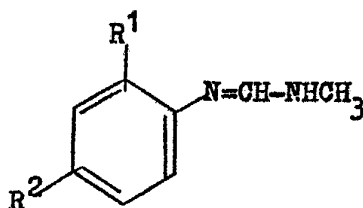
en donde R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₄ y R⁴ se define como anteriormente.

La reacción se efectúa normalmente calentando conjuntamente los reactantes durante varias horas, seguido por la evaporación de la mezcla resultante hasta sequedad, adición de un disolvente adecuado tal como isooctano, filtración, purificación del filtrado por tratamiento con carbono y alúmina básica, filtración de nuevo, adición de más disolvente, y por último enfriamiento del filtrado a unos -60°C, por ejemplo, para cristalizar el producto deseado de la solución. Si se desea, el producto se puede purificar por recristalización en un disolvente adecuado.

Los imidatos de fórmula (III) son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos análogos a los existentes en la técnica anterior, por ejemplo del siguiente modo:



(3) Los compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ es un grupo de fórmula -SR⁵, se pueden preparar haciendo reaccionar una formamidina de fórmula:



— (II)

con un isotiocianato de fórmula R³.NCS, obteniendo así un producto en el cual R⁵ es un átomo de hidrógeno seguido, si se desea, por la alquilación de dicho producto con un agente alquilante adecuado, para obtener un compuesto en el cual R⁵ es un grupo alquilo C₁-C₄.

La reacción entre el isotiocianato y el compuesto (II) se puede efectuar agitando los reactantes a temperatura ambiente en un disolvente inerte, por ejemplo éter, durante un periodo de hasta 24 horas. El producto se puede obtener por separación del disolvente mediante evaporación, seguido por trituración con, por ejemplo, éter de petróleo (60-80°C.). Si se desea, el producto se puede recristalizar en un disolvente adecuado, por ejemplo éter de petróleo.

La alquilación se puede efectuar utilizando un agente alquilante adecuado, por ejemplo fluorsulfonato de metilo (F.SO₂.OCH₃) o fluorborato de trietiloxonio ($(\text{Et})_3\text{O}^{\oplus} \text{BF}_4^{\ominus}$), de forma convencional.

(4) Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar tradicionalmente, por ejemplo mezclando una solución de la base libre en un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico, con una solución del ácido en un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico y recuperando la sal como precipitado.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad acaricida, particularmente contra todos los estados del ciclo de vida, incluyendo garrapatas hembras grávidas del gana-

do vacuno, Boophilus microplus, Haemaphysalis longicornis,
Rhipicephalus appendiculatus y Boophilus decoloratus.

Según un ensayo, 5 garrapatas hembras adultas
Boophilus microplus totalmente engordadas y recientemente
5 recogidas se utilizan para cada compuesto acaricida. Emplean-
do una micropipeta de 10 microlitros se aplica a la superfi-
cie dorsal de cada una de las garrapatas una solución (10 mi-
crolitros) que contiene 10 microgramos de compuesto acaricida
en etanol o acetona. Las garrapatas tratadas se colocan en
10 viales de cristal de 25,4 x 50,8 mm, pesados, se pesan y se
almacenan a 26°C bajo una humedad relativa del 80 %, en cajas
de plástico durante 2 semanas. A continuación se extraen las
garrapatas de los viales los cuales se pesan para dar el peso
de huevos depositados por las garrapatas. Se calcula cualquier
15 reducción en la deposición de huevos de las garrapatas tra-
tadas como un porcentaje de los huevos depositados por las
garrapatas de control sin tratar.

Los huevos se retornan al incubador durante 3 semanas
más, después de cuyo tiempo se estima el porcentaje de huevos
20 incubados.

El porcentaje de reducción en la reproducción anti-
cipada de las garrapatas se calcula empleando el peso de
huevos depositado y el porcentaje de huevos incubados.

El ensayo se puede repetir utilizando cantidades
25 más pequeñas del compuesto acaricida.

Según otro ensayo, y utilizando una pipeta, se es-
parcen homogéneamente 0,5 ml de una solución que contiene
0,5 mg del compuesto acaricida en etanol o acetona, sobre un
papel de filtro Whatman nº 1 de 8 cm x 6,25 cm (50 cm²) para
30 dar una dosificación de 100 mg/m².

El papel tratado se deja secar a temperatura ambiente, se dobla con la superficie tratada hacia dentro y se sellan los dos bordes más cortos con una máquina de tratar. La envuelta cuyos extremos están abiertos se coloca en una jarra 1lb Kilner conteniendo lana de algodón húmeda en un tiesto de plástico y se almacena en un incubador a 26° durante 24 horas. En la envoltura, y utilizando una pequeña espátula se colocan 20 - 50 larvas de Boophilus microplus que habían sido incubadas anteriormente durante 8 - 14 días. El extremo abierto se grapa entonces para formar un paquete sellado. El papel tratado, que contiene las larvas, se retorna a la jarra Kilner y se mantiene durante 48 horas más en el incubador. De modo análogo, se colocan 20 - 50 larvas en una envoltura de papel sin tratar, a modo de control. Al término del período de ensayo de 48 horas, se anota la mortalidad registrándose como un porcentaje después de la corrección con respecto a cualquier mortalidad entre las garrapatas de control sin tratar.

El ensayo se puede repetir empleando cantidades más pequeñas del compuesto acaricida.

Además de las cifras de eficacia en tanto por ciento, se pueden obtener resultados del valor ED_{50} a partir de las mediciones de respuesta a la dosis utilizando cualquiera de los ensayos antes descritos.

La actividad contra ninfas de Hemaphysalis longicornus puede ser medida de un modo análogo al ensayo con larvas anteriormente descrito.

La actividad de los compuestos de los ejemplos detallados a continuación, contra la garrapata Boophilus microplus, se resumen en la siguiente tabla:

T A B L A
Boophilus Microplus (in vitro)

Ejem- plo No.	Larva (contacto)		Adulto (Local)		
	Dosis (mg/m ²)	% muer- tes	Dosis (μ g/ga- rrapata)	% reduc- ción en la deposición de huevos	% reducción en la incu- bación de huevos
I y XVI (base litre)	(100	100	10	94	100
	(12,5	100	4	81	80
I (Sal ma- leato)	100	95	10	96	100
I (Sal ci- tracona- to)	100	100	10	97	100
	100	100	10	100	100
III	(100	100	10	77	100
	(12,5	100	4	-	87
IV	(100	100	10	63	86
	(12,5	96	-	-	-
V	(100	100	10	90	100
	(6,25	100	4	-	85
VI	100	100	10	57	87
VII	(100	100	10	88	99
	(6,25	100	8	-	83
VIII	(100	100	10	79	100
	(6,25	100	8	-	93
IX	(100	100	10	92	100
	(12,5	86	2	-	95
X	(100	100	10	30	84
	(12,5	100	8	61	99
XI	(100	100	10	100	100
	(12,5	100	2	63	98
XII	(100	100	10	99	100
	(-	-	2	84	96
XIII	(100	26	10	60	95
	(-	-	8	-	90
XIV	(100	100	10	32	70
	(25	98	-	-	-
XV	(100	100	10	14	23
	(50	89	-	-	-

De este modo, la invención proporciona una composición acaricida o insecticida que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con un diluyente o vehículo. El diluyente o vehículo puede ser un sólido o un líquido, opcionalmente
5 junto con un agente dispersante, agente emulsionante o agente

que pueden suministrarse al usuario composiciones primarias concentradas que requieren la dilución con una cantidad adecuada de agua u otro diluyente antes de la aplicación. Las composiciones típicas de la invención incluyen, por ejemplo, polvos de espolvoreo, polvos dispersables, soluciones, dispersiones, emulsiones y concentrados emulsionables.
10

Se puede preparar un polvo mezclando la cantidad adecuada del compuesto activo finamente dividido con un diluyente o vehículo pulverulento, sólido, tal como talco, arcilla, calcita, pirofilita, tierra de diatomeas, harina de cáscara de
15 te o vehículo con una solución de compuesto activo en un disolvente orgánico volátil tal como benceno, separándose posteriormente el disolvente por evaporación. Preferiblemente, el compuesto activo estará presente en el polvo en una cantidad de 0,25 a 4 % en peso aproximadamente.
20

Se pueden preparar polvos dispersables, de especial valor para las aplicaciones por pulverización, añadiendo un agente dispersante adecuado al compuesto activo, o a un polvo que contiene el compuesto activo, de modo que se forme una dispersión acuosa estable del compuesto activo tras
25 mezclar el polvo con agua. Los polvos dispersables contienen
30

preferiblemente de 25 a 75 % en peso del compuesto activo.

Los concentrados emulsionables comprenden una solución del compuesto activo en un disolvente orgánico no tóxico, sustancialmente inmiscible en agua, conteniendo un agente emulsionable. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tolueno, xileno, aceite de petróleo y naftalenos alquilados. Preferiblemente, el concentrado contendrá de 5 a 75 gramos del compuesto activo por 100 ml de solución. El concentrado se puede diluir con agua antes de su empleo para dar una concentración del compuesto activo en el medio acuoso de, por ejemplo, 0,005 a 0,1 % p/v aproximadamente (g/100 ml) o aproximadamente 5 a 1.000 ppm. Los disolventes volátiles, por ejemplo tolueno y xileno, se evaporan después de la pulverización, para dejar un depósito de ingrediente activo.

La pulverización o baño pueden ser una emulsión o solución.

Las composiciones de la invención se pueden aplicar al terreno, tal como el cercano a las granjas, con el fin de combatir, por ejemplo, las garrapatas de ganado vacuno. Sin embargo, es preferible tratar los animales pulverizándolos o pasándolos a través de baños del animal.

De éste modo, la presente invención proporciona también un método para proteger animales, particularmente ganado vacuno, de acáridos, particularmente garrapatas del ganado vacuno, que comprende tratar el animal externamente con una cantidad acaricida de un compuesto de fórmula (I) o una composición acaricida como anteriormente se ha definido.

Las composiciones de la invención pueden contener también, un pesticida, fungicida, acaricida adicional o similares.

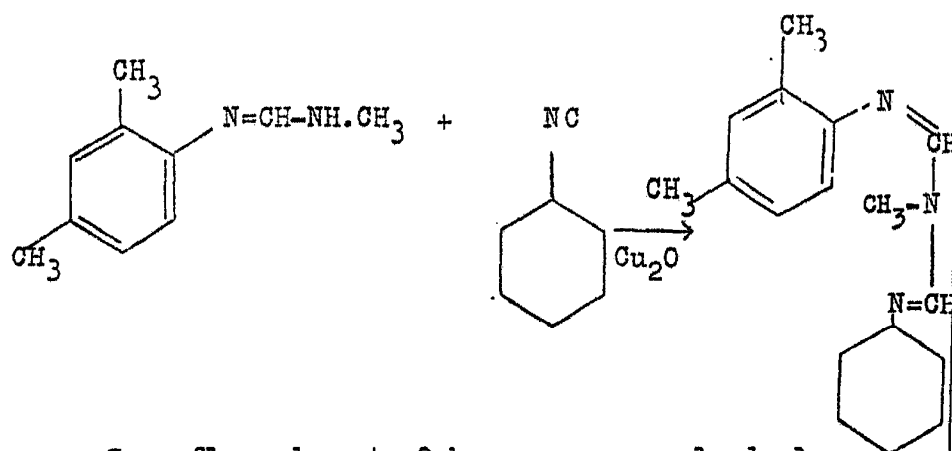
La invención se ilustra por lo siguientes ejemplos,

en los cuales todas las temperaturas se ofrecen en 2°C. Los compuestos de los ejemplos fueron caracterizados por los espectros infrarrojos y resonancia magnética nuclear (r.m.n.), cromatografía de capa delgada y, en la mayoría de los casos, por los datos del punto de fusión datos analíticos y datos de espectros de masa. Según los datos r.m.n., los protones responsables de las señales están subrallados, indicando s, q, t y m respectivamente un singlete, cuartete, triplete o multiplete.

10

EJEMPLO I

A.



15

Se refluje durante 2 horas, una mezcla de 3 g (0,0185M) de N-2,4-dimetilfenil-N¹-metilformamidina, 2,01 g (0,0185M) de ciclohexanoisonitrilo, 60 ml de benceno y una traza de óxido cuproso. Se observa el desprendimiento de metilamina y se detiene inmediatamente el calentamiento. La reacción se deja a temperatura ambiente durante 9 días, tras lo cual el análisis por cromatografía de capa delgada (t.l.c.) indica que una cantidad significativa de la amidina permanece aún en la mezcla de reacción. La mezcla se calienta entonces a unos 70° durante 8 horas, tras lo cual el análisis t.l.c. indica que una pequeña cantidad de la amidina permanece todavía. Después de dejar reposar durante la noche, la mezcla

20

de reacción se calienta a unos 70° durante 6 horas más, se filtra y se concentra in vacuo para dejar un aceite de color rojo profundo (4,7 g). El aceite de color rojo profundo se purifica por tratamiento con alúmina neutra en éter de petróleo (40-60°). La evaporación del éter in vacuo, proporciona un aceite casi incoloro que cristaliza tras el reposo, para producir grandes primas incoloros de 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, p.f. 55-57,5°.

10 Análisis

Encontrado: C, 75,60; H, 9,40; N, 15,59 %

Requerido: C, 75,24; H, 9,29; N, 15,48 %

B. La sal monomaleato del compuesto obtenido en la parte A, se prepara disolviendo 2,5 g de dicho compuesto en 50 ml de éter dietílico y añadiendo la solución a una solución agitada de 1,16 g de ácido maleico en 100 ml de éter dietílico. El precipitado blanco resultante, la sal monomaleato de 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno.

r.m.n. e i.r.

C. El monocitraconato, tartrato y di-p-tolilitartrato del compuesto preparado en la parte A anterior, se obtienen también mediante procedimientos similares al descrito en la parte B. Las sales se caracterizan por los espectros de resonancia magnética nuclear e infrarojo, siendo el punto de fusión y datos analíticos del citraconato los siguientes:

p.f. 128-129°

Análisis %

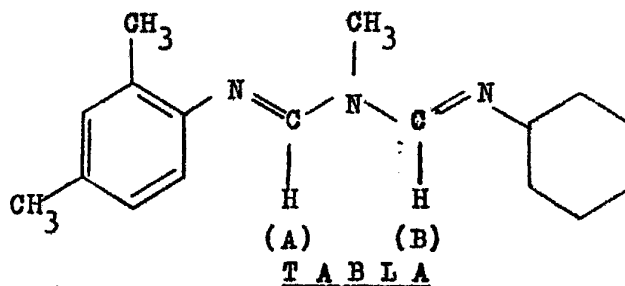
Encontrado: C, 66,09; H, 7,82; N, 10,19%

Calculado para $C_{17}H_{25}N_3 \cdot C_5H_6O_4$: C, 65,83; H, 7,73; N, 10,47%

5

Al objeto de establecer que estas sales son de un caracter iónico y no unos complejos de adición, se efectuaron, en tres disolventes, los espectros r.m.n. de la base libre y sus sales, añadiendo o no trietilamina. Se emplea cloroformo como referencia interna para la región a investigar.

Los cambios de los protones indicados A y B, se muestran en la siguiente tabla.



Muestra / Disolvente	Base libre		Sal citraconato		Sal tartrato		Sal di-p-tolil-tartrato	
	A (δ)	B (δ)	A (δ)	B (δ)	A (δ)	B (δ)	A (δ)	B (δ)
CDCl ₃	7,83	7,92	8,40	9,17	-	-	-	-
CDCl ₃ + Et ₃ N	7,75	7,85	7,72	7,80	-	-	-	-
DMSOd ₆	7,95	8,10	8,05	8,35	8,12	8,45	8,20	8,50
DMSOd ₆ + Et ₃ N	7,90	8,05	7,92	8,02	7,91	8,03	7,92	8,01
HMP	←-6,67→		6,73	6,90	6,75	6,95	6,77	7,00
HMP + Et ₃ N	←-6,65→		←-6,63→		←-6,62→		←-6,64→	

10

HMP = HEXAMETILFOSFORAMIDA.

DMSO= dimetilsulfóxido.

No se lleva a cabo intento alguno para asignar las señales individuales a los protones A y B, pero en cada caso el valor δ más elevada se designa como B y el más bajo como A.

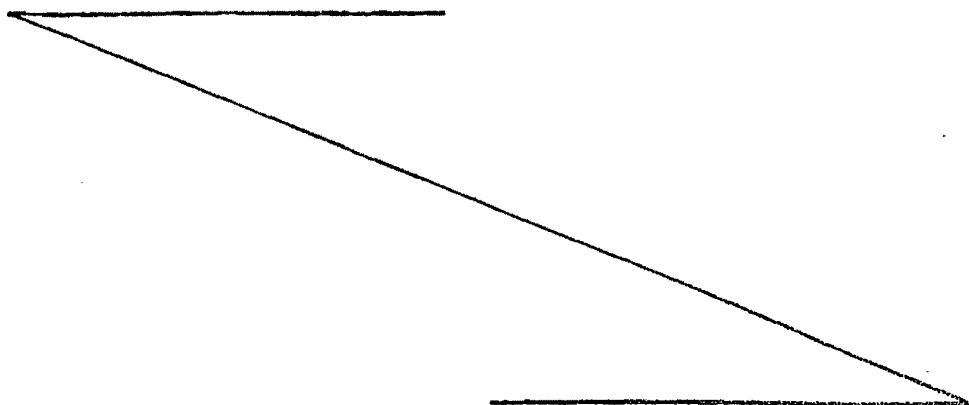
De lo anterior se deduce que existe un cambio pronunciado en los valores para los protones indicados para las formas de sal comparadas a la base libre.

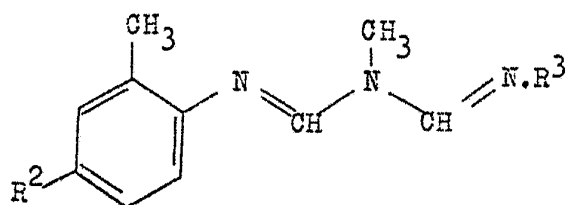
5 Se presenta un cambio a un valor δ más elevado en los disolventes acomplejantes, tales como DMSO y HMP. Los grandes cambios observados son provocados por la protonación de los átomos de nitrógeno adyacentes. Si bien se presenta de hecho un cambio en el valor de los protones A y B en el acomplejamiento o en disolventes de ligazón de hidrógeno, 10 este cambio incrementa aún más tras la formación de sales, y puede ser invertido por la adición de trietilamina. Esto indica que las sales son de carácter iónico y no unos simples complejos de adición.

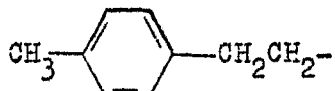
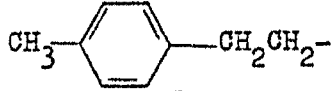
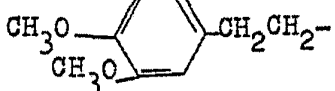
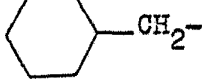
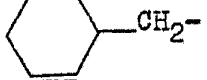
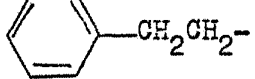
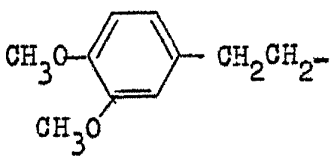
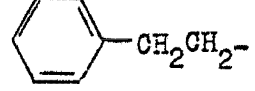
15 El espectro r.m.n. completo demuestra que en cada caso las sales tienen una relación de 1:1 de base al ácido dibásico.

EJEMPLOS II a XII

20 Se preparan los siguientes compuestos mediante procedimientos similares al del ejemplo I parte A, utilizando N-(2,4-dimetilfenil)-N¹-metilformamida ó N-(4-cloro-2-metilfenil)-N¹-metilformamida y el isonitrilo adecuado, como materiales de partida:





Ejem- plo No.	R ²	R ³	P.f. °C	Análisis % (teórico entre pa- réntesis)			Pesos molecu- lares a par- tir de los datos del es- pectro de masa
				C	H	N	
II	CH ₃ -	ciclopentilo	aceite	74,70 (74,67)	9,10 9,01	16,25 16,33)	257
III	Cl-	ciclohexilo	79,80 ^o	65,79 (65,85)	7,60 7,60	14,27 14,39)	-
IV	Cl-	ciclopentilo	aceite	64,30 (64,85)	7,44 7,26	13,44 15,12)	277
V	CH ₃ -		aceite	78,26 (78,13)	8,29 8,20	12,41 13,67)	307
VI	Cl-		aceite	69,28 (69,60)	6,68 6,76	12,81 12,82)	327
VII	Cl-		aceite	64,43 (64,25)	6,63 6,47	11,73 11,24)	373
VIII	Cl-		aceite	67,01 (66,76)	8,09 7,91	13,77 13,74)	305
IX	CH ₃ -		aceite	75,74 (75,74)	9,62 9,53	14,39 14,72)	285
X	Cl-		aceite	68,37 (68,89)	6,48 6,42	13,19 13,39)	313
XI	CH ₃ -		aceite	71,17 (71,36)	7,83 7,70	11,84 11,89)	353
XII	CH ₃ -		aceite	78,10 (77,78)	8,04 7,90	13,26 14,32)	293

EJEMPLO XIII

Una mezcla de 8,1 g (0,05 moles) de N-(2,4-dimetilfenil)-N'-metilformamidina y 7,1 g (0,05 moles) de isotiocianato de ciclohexilo en 60 ml de éter seco, se agita a temperatura ambiente (25°C) durante 18 horas. La separación del disolvente por evaporación, seguido por trituración con éter de petróleo, suministra un sólido, N'-(ciclohexil-tiocarbamoil)-N-(2,4-di-metilfenil)-N'-metilformamidina, que se recristaliza en éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar el producto puro (6,2 g), p.f. 88°.

Otro nombre para el producto es 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapent-4-en-2-iona.

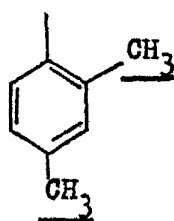
Análisis:

Encontrado: C, 67,49; H, 8,31; N, 13,97 %
15 C₁₇H₂₅N₃S requiere: C, 67,33 ; H, 8,25; N, 13,86 %

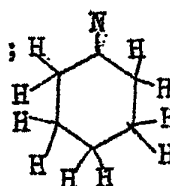
EJEMPLO XIV

Una solución de la tiocarbamoilformamidina preparada en el ejemplo 13 anterior (3,03 g, 0,01 moles) en 30 ml de cloruro de metileno seco, se trata con 1 ml (0,01 moles) de fluorsulfonato de metilo y la solución se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se trata con un ligero exceso de trietilamina y se diluye con 100 ml de éter de petróleo (p.e. 60-80°), tras lo cual se separan dos capas. La capa superior se separa y el disolvente se elimina in vacuo, para dar, como un aceite viscoso incoloro, 2,45 g de 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-2-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, cuyo peso molecular, a partir de los datos de espectro de masa, es de 317.

r.m.n. (CDCl₃): N=CH-N τ 1,58 (s, 1H); -N-CH₃ τ 6,6 (s, 3H);



y -SCH₃ τ 7,7 (m, 9H);



8,1-8,7 (m, 10H).

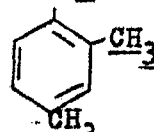
i.r. ν C=N 1640, 1600 cm⁻¹.

EJEMPLO XV

5 Una mezcla de 1 g de N'-(ciclohexiltiocarbamil)-
N-(2,4-dimetilfenil)-N'-metilformamida y 1,3 g de fluoborato
de trietiloxonio, se deja durante la noche a temperatura
ambiente, en 15 ml de cloruro de metileno. La solución se
calienta entonces con trietilamina en exceso y se diluye con
10 éter dietílico para precipitar fluoborato de trietilemonio
el cual se filtra. El filtrado proporciona tras la evapo-
ración un aceite amarillo que no solidifica por la tritura-
ción con éter y otros disolventes. El filtrado se cromato-
grafía en una columna corta de sílice y se eluye con acetato
15 de etilo, apareciendo el producto deseado, 1-ciclohexil-5-
(2,4-dimetilfenil)-3-metil-2-etiltio-1,3,5-triazapenta-1,4-
dieno, en la segunda (cada fracción es de 35 ml); peso mole-
cular, a partir de los datos de espectro de masa, 331.

r.m.n. (CDCl₃): N-CH₃ τ 6,6 (s, 3H); N=CH-N τ 1,55 (s, 1H);

S-CH₂-CH₃ τ 7,25 (q, 2H);



τ 7,71-7,69

(s amplio, 3H); -SCH₂-CH₃ τ 8,72 (t, 3H).

i.r. ν C=N 1640, 1600 cm⁻¹.

EJEMPLO XVI

A. Se añaden 4,02 l de ácido fórmico al 90 % a una so-

lución de 3 kg de ciclohexilamina en 10 l de tolueno, en 2 horas, en cuyo tiempo la temperatura se incrementa a 92°C. La mezcla bifásica resultante se refluje bajo condiciones Dean-Stark, durante 18 horas, en cuyo tiempo cesa el desprendimiento de agua. El disolvente se elimina por evaporación in vacuo y el producto, 3,837 kg de N-ciclohexilformamida, se destila directamente, p.e. $\approx 165^{\circ}/18$ mmHg.

B . A una suspensión de 1.326 g de fluoborato de trietiloxonio en 4 l de éter, se añaden 806 g de N-ciclohexilformamida en 1 hora y media, bajo un manto de nitrógeno. Después de agitar durante 5 horas y reposar, se separan las capas y la capa inferior se lava con éter 2 x 2 l). Se añaden 3 l más de éter seguido por trietilamina hasta la basificación. Después de agitar durante 30 minutos más, el sólido se recoge y se lava con éter. El filtrado y lavados combinados se evaporan y el producto, 615 g de N-ciclohexilformamidato de etilo, se destila; p.f. 85-87°C/40 mm Hg.

C. Una solución de 3 kg de 2,4-xilidina en 12 l de éter se trata con una corriente lenta de cloruro de hidrógeno hasta completarse la formación de sal. El producto, 3,7 kg de hidrocioruro de 2,4-xilidina, se recoge, se lava con éter y se seca in vacuo. A una lechada de 32 g de hidrocioruro de 2,4-piridina y 35,4 g de N-metilformamida en 160 ml de tolueno seco, se añaden, en 15 minutos, 40,6 g de cloruro de benzenosulfonilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añade agua (406 ml, se separa de las capas y la capa acuosa se basifica a pH 9 con una solución acuosa al 50 % de sosa cáustica. El sólido formado, 31 g de N-metil-N¹-(2,4-dimetilfenil)formamidina, se filtra, se lava abundantemente con agua y se seca in vacuo a 50°C.

D. Una mezcla de 20 g de N-metil-N¹-(2,4-dimetilfenil)-formamida y 40 g de N-ciclohexilformamida de etilo, se agita y calienta a 70-75°C bajo una presión de 20 mm/Hg durante 1 hora y media. La mezcla se evapora luego, se añaden
 5 400 ml de isooctano al residuo y, después de agitar durante 1 hora, se elimina parte del material insoluble. El filtrado se trata con carbón ("Norit", 5 g) y 5 g de alúmina básica, se diluye con 50 ml más de isooctano y se enfría a -60°C. El sólido cristalino blanco se filtra rápidamente, se lava
 10 con 50 ml de isooctano (a -60°C) y éter de petróleo (p.e. 30-40°C; 50 ml; a -60°C) y se seca in vacuo a 35°C. El producto, 30 g, resulta ser idéntico, por análisis y punto de fusión, al producto del ejemplo 1, es decir 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno.

15 A continuación se indica una composición adecuada para un concentrado emulsionable que contiene un compuesto obtenido por la invención.

EJEMPLO XVII

20 Los constituyentes de un concentrado emulsionable son los siguientes:

1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-
 1,3,5-triazapenta-1,4-dieno (producto del } 5-75% p/v
 ejemplo 1)

25 Emulsionador(s)
 "Aromasol H" (disolvente hidrocarbonado hasta 20%
 mixto) p/v
 resto para
 100. %

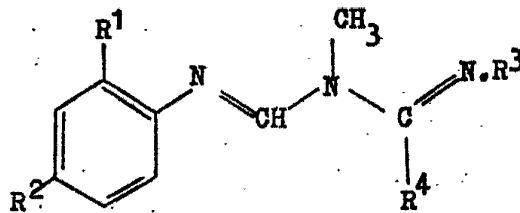
30 El concentrado se puede preparar mezclando el o los emulsionantes y el disolvente hasta obtener una mezcla homogénea, tras lo cual se añade el compuesto preparado en el ejemplo 1 y se agita hasta presentarse la disolución.

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.

5

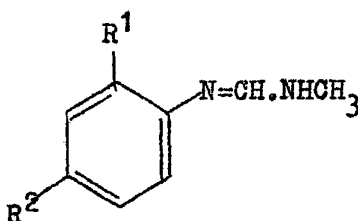
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de triaza-
pentadienos, de fórmula:



5 en la que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄; R² es un átomo de
hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₄; R³
es un grupo cicloalquilo C₄-C₁₀, opcionalmente sustituido
por un grupo alquilo C₁-C₄, o un átomo de halógeno; un grupo
10 alquilo C₁-C₄ sustituido por un grupo arilo; o un grupo al-
quilo C₁-C₄ sustituido por un grupo cicloalquilo C₄-C₁₀,
dicho grupo cicloalquilo estando opcionalmente sustituido por
un grupo alquilo C₁-C₄ o un átomo de halógeno; y R⁴ es un
átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo corres-
pondiente a la fórmula -SR⁵, en la que R⁵ es un átomo de hi-
15 drógeno o un grupo alquilo C₁-C₄; y sus sales de adición de
ácido de estos con ácidos orgánicos dibásicos débiles; ca-

racterizado porque comprende hacer reaccionar una formamidi-
na, de fórmula:



5 en la que R¹ y R² se definen como anteriormente, con, según
sea apropiado, un compuesto de fórmula R³.NC, R³.N=C(R⁴)(OH⁷)
o R³.NCS, en la que R³ se define como anteriormente, R⁴ es un
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, y R⁷ es un grupo
alquilo C₁-C₄, efectuándose, tras la reacción de la formami-
dina con el isotiocianato, una alquilación cuando se desea un
10 compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ es un grupo correspon-
diente a la fórmula -SR⁵ en la que R⁵ es un grupo alquilo
C₁-C₄; estando seguida opcionalmente dicha reacción o reaccio-
nes por una conversión del compuesto de fórmula (I) en una sal
de adición de ácido por reacción con un ácido orgánico dibá-
sico débil.
15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque R¹ es un grupo metilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,
caracterizado porque R² es un grupo metilo o un átomo de cloro.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3,
20

5 caracterizado porque R^3 es un grupo ciclohexilo o ciclopentilo insustituído; un grupo metilo o etilo sustituido por un grupo fenilo, dicho grupo fenilo estando opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alcoxi o alquilo C_1-C_4 ; o un grupo etilo o metilo sustituido por un grupo ciclopentilo o ciclohexilo insustituído.

10 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la formamidina se hace reaccionar con el compuesto correspondiente a la fórmula $R^3.NC$, efectuándose la reacción en presencia de un catalizador cuproso.

6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la alquilación se efectúa con fluorsulfonato metílico o fluorborato etílico.

15 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^4 , en el compuesto de fórmula $R^3.N=C(R^4)(OR^7)$, es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

20 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el ácido orgánico dibásico debil es ácido maléico, citracónico, tartárico o di-p-tolil-tartárico.

25 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-ciclohexil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno haciendo reaccionar N-(2,4-dimetilfenil)- N^1 -metilformamidina con ciclohexano isonitrilo o N-ciclohexilformamidato etílico.

30 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-ciclohexil-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccionar

N-(4-cloro-2-metilfenil)-N¹-metil-formamidina con ciclohexilisocianuro.

5 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-ciclopentil-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccionar N-(2,4-dimetilfenil)-N¹-metil-formamidina con ciclopentilisocianuro.

10 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-(2-{p-tolil}etil)-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccionar N-2,4-dimetilfenil)N¹-metilformamidina con 2-{p-tolil}etilisocianuro.

15 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-(2-{3,4-dimetoxifenil}etil)-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccionar N-(4-cloro-2-metilfenil)-N¹-metilformamidina con 2-{3,4-dimetoxifenil}etilisocianuro.

20 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-(ciclohexilmetil)-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccionar N-(4-cloro-2-metilfenil)-N¹-metilformamidina con ciclohexilmetilisocianuro.

25 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-(ciclohexilmetil)-5-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccionar N-(2,4-dimetilfenil)-N¹-metilformamidina con ciclohexilmetilisocianuro.

30 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 1-fenil-5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccio-

nar N-(4-cloro-2-metilfenil)-N¹-metilformamida con fenetil-
isocianuro.

5 17.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se prepara 1-(2-{3,4-dimetoxifenil}etil)-5-
(2,4-dimetilfenil)-3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, ha-
ciendo reaccionar N-(2,4-dimetilfenil)-N¹-metilformamida
con 2-{3,4-dimetoxifenil}etilisocianuro.

10 18.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se prepara 1-fenetil-5-(2,4-dimetilfenil)-
3-metil-1,3,5-triazapenta-1,4-dieno, haciendo reaccionar
N-(2,4-dimetilfenil)-N¹-metilformamida con fenetilisocianu-
ro.

15 19.- Procedimiento para la preparación de triaza-
pentadienos, tal y como queda sustancialmente descrito en la
presente Memoria.

Esta memoria consta de 28 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid,

PFIZER CORPORATION.

23 FEB 1977
