

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑫ A 1
	⑪	451.857	
	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		24.9.76	

PATENTE DE INVENCION

⑨ PRIORIDADES:	⑭ FECHA	⑬ PAIS
⑪ NUMERO		
617.115	26.9.75	Estados Unidos
706.022	21.7.76	" "

⑭ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A01N	

⑰ TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE DIFENTILAMINA

⑱ SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos.

⑲ INVENTOR (ES)
Barry Allen Dreikorn, estadounidense

⑳ TITULAR (ES)

㉑ REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU

1 La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar un nuevo compuesto de difenilamina que
tiene pequeños sustituyentes alquilo en el nitrógeno del
amino, y con composiciones y métodos relacionados con el
5 mismo. Un anillo de fenilo lleva una sustitución dinitrotri-
fluorometilo, y el otro está preferiblemente sustituido con
grupos halógeno o pseudo-halógeno. Los nuevos compuestos
son útiles como rodenticidas.

10 Esta invención pertenece al ramo rodenticida y
proporciona nuevos compuestos, métodos y composiciones para
reducir las poblaciones de ratas o ratones.

15 Ha sido conocido desde hace mucho tiempo que las
ratas y ratones deben ser controlados. Las ratas y ratones
son portadores conocidos de muchas enfermedades de las cua-
les la más conocida es la plaga bubónica. Los animales pes-
tíferos, cuando comparten las habitaciones del género huma-
no, también ensucian y contaminan las áreas en las cuales
viven, y destruyen los edificios y sus contenidos por medio
de sus túneles y formación de nidos. Los animales también
20 consumen productos alimenticios, y contaminan lo que no con-
sumen. Una colonia de ratas en un edificio de almacenamien-
to de granos puede consumir o destruir cantidades sustancia-
les de alimento.

25 Muchas clases de rodenticidas han estado y toda-
vía están, en uso. Los venenos metálicos, tales como los com-
puestos de arsénico y talio, están todavía en uso, pero ob-
viamente poseen serios riesgos para la gente y animales
útiles. Los venenos químicos orgánicos, de los cuales la
wafarina es el más conocido, están en uso extremadamente am-
30 plio y han trabajado bien. Sin embargo, los roedores están

1 desarrollando resistencia a tales venenos.

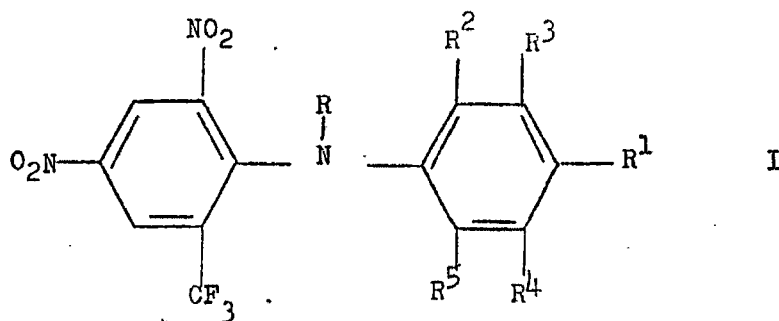
5 Los rodenticidas usualmente son presentados a las ratas o ratones en la forma de mezclas con productos alimenticios. La concentración de rodenticida en la mezcla se ajusta de manera que los roedores consumen una cantidad del rodenticida ya sea aguda o crónicamente letal. Es aconsejable no hacer la mezcla tan concentrada que el roedor muera inmediatamente, o tan pronto como después de comer. Los roedores, y especialmente las ratas, son lo suficientemente inteligentes para entender la relación casual entre la alimentación y la muerte si el intervalo de tiempo es muy corto. Por lo tanto, la mejor práctica es ajustar la concentración del rodenticida de manera que los roedores sean envenenados en un número de alimentaciones con el cebo envenenado.

15 En circunstancias especiales, los rodenticidas algunas veces son mezclados con el agua de beber, o preparados como "polvos de arrastre", los cuales son depositados en los caminos utilizados por los roedores. Después de que los animales han caminado a través del polvo de veneno suelto, 20 lamen sus patas limpias y de esta manera ingieren el rodenticida.

25 Las difenilaminas terciarias tales como aquellas de la presente invención no han sido conocidas previamente. Sin embargo, las difenilaminas secundarias han sido conocidas en la técnica anterior como fungicidas e insecticidas. Se observará que la técnica anterior no permite al lector preparar los compuestos presentes, como se explicará en mayor detalle a continuación. Las difenilaminas rodenticidas no han sido conocidas previamente.

30 La presente invención proporciona un procedimien-

1 to para preparar nuevos compuestos de difenilamina de fórmula



en donde R representa metilo, etilo o propilo;

15 R^1 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, nitro o trifluorometilo;

R^2 y R^5 representan independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, metilo o trifluorometilo, con la condición de que no más de uno de R^2 y R^5 represente nitro;

20 R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, metilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo;

con la condición de que

a) no más de uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representa metilo, excepto que R^3 y R^4 puedan representar ambos metilo;

25 b) cuando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 representa metilo o flúor, dos o tres de R^1 , R^2 y R^5 representan cloro o bromo;

30 c) no más de uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representa trifluorometilo, excepto que R^3 y R^4 puedan

1

representar ambos trifluorometilo;

d) cuando R^2 o R^5 representa trifluorometilo, R^1 representa cloro o bromo;

5

e) cuando uno y solamente uno de R^3 y R^4 representa trifluorometilo, dos o tres de R^1 , R^2 , y R^5 representan cloro o bromo;

f) no más de cuatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan hidrógeno.

10

g) dos átomos de flúor no están adyacentes uno al otro;

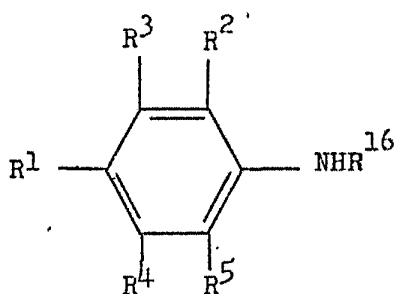
h) cuando R^2 o R^5 representa nitro, R^1 representa cloro, bromo o nitro.

15

i) cuando uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 representa trifluorometilo, ninguno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representa flúor o metilo; caracterizado por

a) hacer reaccionar un compuesto de anilina de la fórmula

20

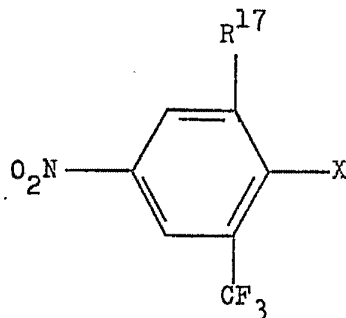


II

25

en donde R^{16} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente; con un compuesto de 2-halo-5-nitrobenzotrifluoruro de fórmula

30



III

1

5

10

15

20

25

30

en donde X es halo y R¹⁷ es hidrógeno o nitro, con la condición de que R¹⁶ y por lo menos uno de R² y R⁵ son hidrógeno cuando R¹⁷ es nitro;

- b) N-alquilar el compuesto obtenido en la etapa a), en donde R¹⁶ es hidrógeno;
- c) nitrar el compuesto obtenido en la etapa b), en donde R¹⁷ es hidrógeno; y
- d) si se desea, halogenar el compuesto obtenido en la etapa c) el cual carece de los sustituyentes halógeno deseados.

La invención proporciona además un método para reducir una población de ratas o ratones, el cual comprende proporcionar en un lugar frecuentado por las ratas o ratones, una cantidad rodenticidamente efectiva de una composición rodenticida que comprende un portador inerte y, como ingrediente activo, una concentración rodenticidamente efectiva de un compuesto de difenilamina de fórmula I, en donde los símbolos tienen los significados que se manifestaron anteriormente.

La invención también proporciona composiciones rodenticidas que comprenden un portador inerte y, como ingre-

1

diente activo, una concentración rodenticida efectiva de un compuesto de difenilamina de fórmula I, en donde los símbolos tienen los significados que se manifestaron anteriormente.

5

Todos los compuestos que siguen se mencionarán como difenilaminas por razones de consistencia y claridad, aún cuando algunos compuestos puedan denominarse de otra manera de acuerdo con las reglas de la nomenclatura.

10

Todos los porcentajes y partes que se describen posteriormente se refieren a porcentajes y partes en peso, y todas las temperaturas están en grados Celsius.

15

Los siguientes compuestos ejemplares se mencionan con objeto de asegurar que el lector entienda completamente los compuestos de fórmula I. Se entenderá que la invención no está limitada en forma alguna a los compuestos mencionados a continuación

2,6-dibromo-4-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

20

2-bromo-4-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,4-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina.

25

2,6-dibromo-4-ciano-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-cloro-2',4'-dinitro-N-propil-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

N-etil-2,6-dibromo-4-yodo-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

30

N-propil-2,6-dicloro-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

1

2-bromo-6-cloro-2',4,4'-trinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

4-bromo-2-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

5

2,4-dibromo-6-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-bromo-6-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-4,6'-bis (trifluorometil)difenilamina

10

2-cloro-N-metil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,6-dibromo-4-yodo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

N-metil-2,4,6-tricloro-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

15

2,6-dibromo-N-metil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

N-etil-2-bromo-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

20

2,6-dibromo-4-ciano-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

2,4,6-tricloro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

2,6-dibromo-4-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

25

2,6-dicloro-N-etil-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

2,6-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

30

2-cloro-4-yodo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

1

2,6-dicloro-4-ciano-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,4-dibromo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

5

4-bromo-2-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-cloro-4-ciano-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

10

2-bromo-N-etil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-cloro-4-yodo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

2,6-dicloro-N-etil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

15

2-bromo-4,6-dicloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-bromo-6-cloro-4-ciano-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

20

2,6-dicloro-N-etil-4-yodo-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

N-etil-2,6-dibromo-4-cloro-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-cloro-4-ciano-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

25

2-bromo-4-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-cloro-2',4,4'-trinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

30

2-bromo-N-etil-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

1

2-bromo-N-etil-4-yodo-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,4-dicloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

5

2,4,6-tribromo-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

N-propil-2-bromo-4-ciano-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

10

N-etil-2,6-dicloro-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

2-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

N-metil-2-bromo-4-yodo-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

15

2-bromo-4,6-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-bromo-6-cloro-4-ciano-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

20

4-ciano-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-bromo-4-cloro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

N-etil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

25

N-metil-2-bromo-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,6-dicloro-4-yodo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

2-bromo-6-cloro-N-metil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina

30

N-propil-4-bromo-2-cloro-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-

- 1 metildifenilamina
4-bromo-2,6-dicloro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-tri-
fluorometildifenilamina
- 5 2,6-dibromo-2',4,4'-trinitro-N-propil-6'-trifluorome-
tildifenilamina
2-bromo-6-cloro-4-yodo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina
N-etil-2,6-dicloro-4-ciano-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina
- 10 4-bromo-2,6-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina
N-propil-2,4-dibromo-2',4'-dinitro-6'-trifluorome-
tildifenilamina
2-bromo-6-cloro-N-etil-4-yodo-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina
- 15 2-bromo-4-ciano-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorome-
tildifenilamina
2,4-dibromo-6-cloro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluoro-
rometildifenilamina
- 20 2,4-dibromo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometil-
difenilamina
2-bromo-4-cloro-6,N-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
rometildifenilamina
- 25 2,4-dicloro-3-metil-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluoro-
metildifenilamina
2,4-dibromo-2',4'-dinitro-N-propil-6,6'-bis(trifluoro-
metil)difenilamina
4-bromo-2-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-6,6'-bis(tri-
fluorometil)difenilamina
- 30 2,6-dicloro-4,N-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-

- 1 metildifenilamina
2-bromo-4,6-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-3,6'-bis
(trifluorometil)difenilamina
2,4,6-tricloro-3,N-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
- 5 metildifenilamina
2,4-dibromo-N-etil-6-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
- metildifenilamina
4-bromo-2-cloro-2',4'-dinitro-N-propil-3,6'-bis(tri-
fluorometil)difenilamina
- 10 2,6-dibromo-2',4'-dinitro-N-propil-4,6'-bis(trifluoro-
metil)difenilamina
N-etil-2,4-dinitro-2',5',6-tris(trifluorometil)dife-
nilamina
2,4,6-tribromo-N-etil-3-metil-2',4'-dinitro-6'-tri-
- 15 fluorometildifenilamina
2,6-dibromo-4-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-3,6'-bis
(trifluorometil)difenilamina
4-bromo-2,6-dicloro-N-etil-3-metil-2',4'-dinitro-6'-
trifluorometildifenilamina
- 20 2,6-dibromo-N-etil-4-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina
2-bromo-4-cloro-2',4'-dinitro-N-propil-6,6'-bis(tri-
fluorometil)difenilamina
2-bromo-6-cloro-3,N-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
- 25 metildifenilamina
2-bromo-4,6-dicloro-3-metil-2',4'-dinitro-N-propil-
6'-trifluorometildifenilamina
4-bromo-2-cloro-5,N-dimetil-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina
- 30 4-bromo-2,6-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-3,6'-bis

- 1 (trifluorometil)difenilamina
2-bromo-6-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-4,6'-bis (tri-
fluorometil)difenilamina
- 5 2,4-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-3,6'-bis(trifluoro-
metil)difenilamina
2,4-dibromo-3-metil-2',4'-dinitro-N-propil-6'-tri-
fluorometildifenilamina
4-bromo-2-cloro-6,N-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina
- 10 2,4-dibromo-N-etil-2',4'-dinitro-3,6'-bis(trifluoro-
metil)difenilamina
2,4,6-tribromo-2',4'-dinitro-N-propil-3,6'-bis
(trifluorometil)difenilamina
2-bromo-4-cloro-N-etil-3-metil-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina
- 15 2,4,6-tricloro-N-etil-2',4'-dinitro-3,6'-bis(tri-
fluorometil)difenilamina
2,6-dibromo-4-cloro-3-metil-2',4'-dinitro-N-propil-
6'-trifluorometildifenilamina
- 20 2-bromo-4-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-3,6'-bis(tri-
fluorometil)difenilamina
2,6-dicloro-2',4'-dinitro-N-propil-4,6'-bis(trifluoro-
metil)difenilamina
- 25 2,4-dibromo-3,5-dimetil-2',4'-dinitro-N-propil-6'-
trifluorometildifenilamina
2,6-dicloro-3,5,N-trimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina
2-bromo-4-cloro-N-etil-3,5-dimetil-2',4'-dinitro-6'-
trifluorometildifenilamina
- 30 4-bromo-2-cloro-3,5,N-trimetil-2',4'-dinitro-6'-

- 1 trifluorometildifenilamina
4-bromo-N-metil-2',4'-dinitro-3,5,6'-tris(trifluorometil)difenilamina
- 5 2,4,6-tricloro-2',4'-dinitro-N-propil-3,5,6'-tris(trifluorometil)difenilamina
2,4-dibromo-N-etil-2',4'-dinitro-3,5,6'-tris(trifluorometil)difenilamina
2,6-dibromo-4-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-3,5,6'-tris(trifluorometil)difenilamina
- 10 2,4,6-tribromo-3,5,N-trimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina
4-cloro-N-etil-2',4'-dinitro-2,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
4-bromo-2',4'-dinitro-N-propil-2,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 15 2,6-dibromo-N-etil-3-metil-2',4',4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina
2-bromo-6-cloro-3,N-dimetil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina
- 20 2,6-dicloro-N-etil-3-metil-2',4,4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina
2,6-dibromo-4-ciano-3-metil-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina
2-bromo-6-cloro-4-ciano-N-etil-3-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina
- 25 2,6-dicloro-4-ciano-3,N-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina
2-bromo-6-cloro-2',4'-dinitro-N-propil-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 30

- 1 2,6-dibromo-N-etil-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 2,6'-dicloro-N-etil-2',4'-dinitro-4,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 5 2,6-dibromo-N-metil-2',4,4'-trinitro-3,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 2-bromo-6-cloro-N-etil-2',4,4'-trinitro-3,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 10 2,6-dibromo-4-ciano-N-etil-2',4'-dinitro-3,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 2-bromo-6-cloro-2',4,4'-trinitro-N-propil-3,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 2,3,5-tricloro-N-metil-2',4,4',6-tetranitro-6'-trifluorometildifenilamina
- 15 4-bromo-N-etil-2,2',4'-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina
- 4-cloro-2,2',4'-trinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina
- 20 2,4-dibromo-N-etil-2',4',6-trinitro-5,6'-bis(trifluorometil)difenilamina
- 4-bromo-2-cloro-N-metil-2',4',6-trinitro-6'-trifluorometildifenilamina
- 2,3,4,5,6-pentacloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina
- 25 2,3,4,5,6-pentabromo-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina
- 4-bromo-2,5,6-tricloro-3-fluoro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina
- 30 2,3,5,6-tetrabromo-4-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

1

4-bromo-2,3,5,6-tetracloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

3,5-dibromo-2,4,6-tricloro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

5

2,3,5,6-tetracloro-N-etil-4-yodo-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,4,6-tribromo-3,5-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,3,4,6-tetracloro-N-etil-5-fluoro-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

10

3-bromo-2,4,5,6-tetracloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,3,6-tribromo-5-fluoro-4-yodo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

15

2,3,4,5-tetracloro-6-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,3,4,6-tetracloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

20

2,3,5,6-tetrabromo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

2,6-dibromo-3,5-dicloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,3,4-tribromo-6-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

25

2,3,4-tricloro-N-etil-5-fluoro-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,6-dibromo-4-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

30

2,4-dicloro-3-fluoro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

1

2-bromo-4-cloro-6-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,6-dibromo-3-fluoro-4-yodo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

5

2,3,6-tricloro-4-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

3-bromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

10

2,6-dicloro-4-fluoro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina

2,4,6-tricloro-N-etil-3-fluoro-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

15

4-bromo-2,6-dicloro-3-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,4-dibromo-N-etil-6-fluoro-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

20

2,6-dicloro-4-ciano-3-fluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

4-bromo-N-etil-2',4'-dinitro-2,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

4-ciano-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

25

2,6-dicloro-3-fluoro-N,4-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

2,4-dibromo-3-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6,6'-bis(trifluorometil)difenilamina

30

2,4,4'-trinitro-N-propil-6-trifluorometildifenilamina

3,4-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-

difenilamina

1

2,6-dicloro-3-fluoro-N-metil-2',4,4'-trinitro-6'-
trifluorometildifenilamina

4-yodo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildife-
nilamina

5

4-bromo-N-metil-2',4'-dinitro-3,5,6'-tris(trifluoro-
metil)difenilamina

2,6-dicloro-N-etil-3-bromo-2',4'-dinitro-4,6'-bis
(trifluorometil)difenilamina

10

3,5-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-
difenilamina

2-bromo-4-cloro-6-fluoro-N,3-dimetil-2',4'-dinitro-
6'-trifluorometildifenilamina

15

2,6-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-3,5,6'-tris(tri-
fluorometil)difenilamina

N-metil-2,4-dinitro-4',6-bis(trifluorometil)dife-
nilamina

4-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildife-
nilamina

20

4-bromo-2-cloro-N-etil-6-metil-2',4'-dinitro-6'-
trifluorometildifenilamina

3,5-dibromo-2-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina

25

2,4-dicloro-N-etil-3-metil-2',4',6-trinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina

2,3,4-tribromo-5-fluoro-2',4',6-trinitro-N-propil-
6'-trifluorometildifenilamina

2,2',4,4'-tetranitro-N-propil-6'-trifluorometildi-
fenilamina

30

2,4,6-tricloro-3,5-difluoro-N-metil-2',4'-dinitro-

- 1 6'-trifluorometildifenilamina
2,4-dibromo-6-cloro-N-etil-3,5-difluoro-2',4'-dinitro-
- 6'-trifluorometildifenilamina
2,4-dibromo-3,5-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-6,6'-
- 5 bis(trifluorometil)difenilamina
2,4-dicloro-N-etil-3,5-difluoro-2',4',6-trinitro-6'-
- trifluorometildifenilamina
4-bromo-2-cloro-3,5-difluoro-6-metil-2',4'-dinitro
- N-propil-6'-trifluorometildifenilamina
2,6-dibromo-3,5-difluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-
- 10 trifluorometildifenilamina
2,4-dicloro-N-etil-3,5-difluoro-2',4'-dinitro-6'-
- trifluorometildifenilamina
2,6-dicloro-3,5-difluoro-4-yodo-N-metil-2',4'-dini-
- 15 tro-6'-trifluorometildifenilamina
2,6-dicloro-4-ciano-N-etil-3,5-difluoro-2',4'-dinitro
- 6'-trifluorometildifenilamina
2,6-dibromo-3,5-difluoro-2',4,4'-trinitro-N-propil-
- 6'-trifluorometildifenilamina
2,4-dicloro-3,6-difluoro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-
- 20 trifluorometildifenilamina
2-bromo-4-cloro-3,6-difluoro-2',4'-dinitro-N-propil-
- 6'-trifluorometildifenilamina
4-bromo-2-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6,6'-bis(tri-
- 25 fluorometil)difenilamina
2,4-dibromo-N-etil-6-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluo-
- rometildifenilamina
4-bromo-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildife-
- nilamina
2,4-dibromo-N-etil-2',4'-dinitro-6,6'-bis(trifluoro-
- 30

1 metil)difenilamina
3,4-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-
difenilamina

5 Los siguientes son los compuestos preferidos de esta
invención.

2,4,6-tricloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorome-
tildifenilamina

2,4,6-tricloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorome-
tildifenilamina

10 2,4-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-
difenilamina

2,4-dibromo-6-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina

15 2,4,6-tribromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorome-
tildifenilamina

N-metil-2,4-dinitro-3',5',6-tris(trifluorometil)-
difenilamina

2,6-dibromo-4-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluo-
rometildifenilamina

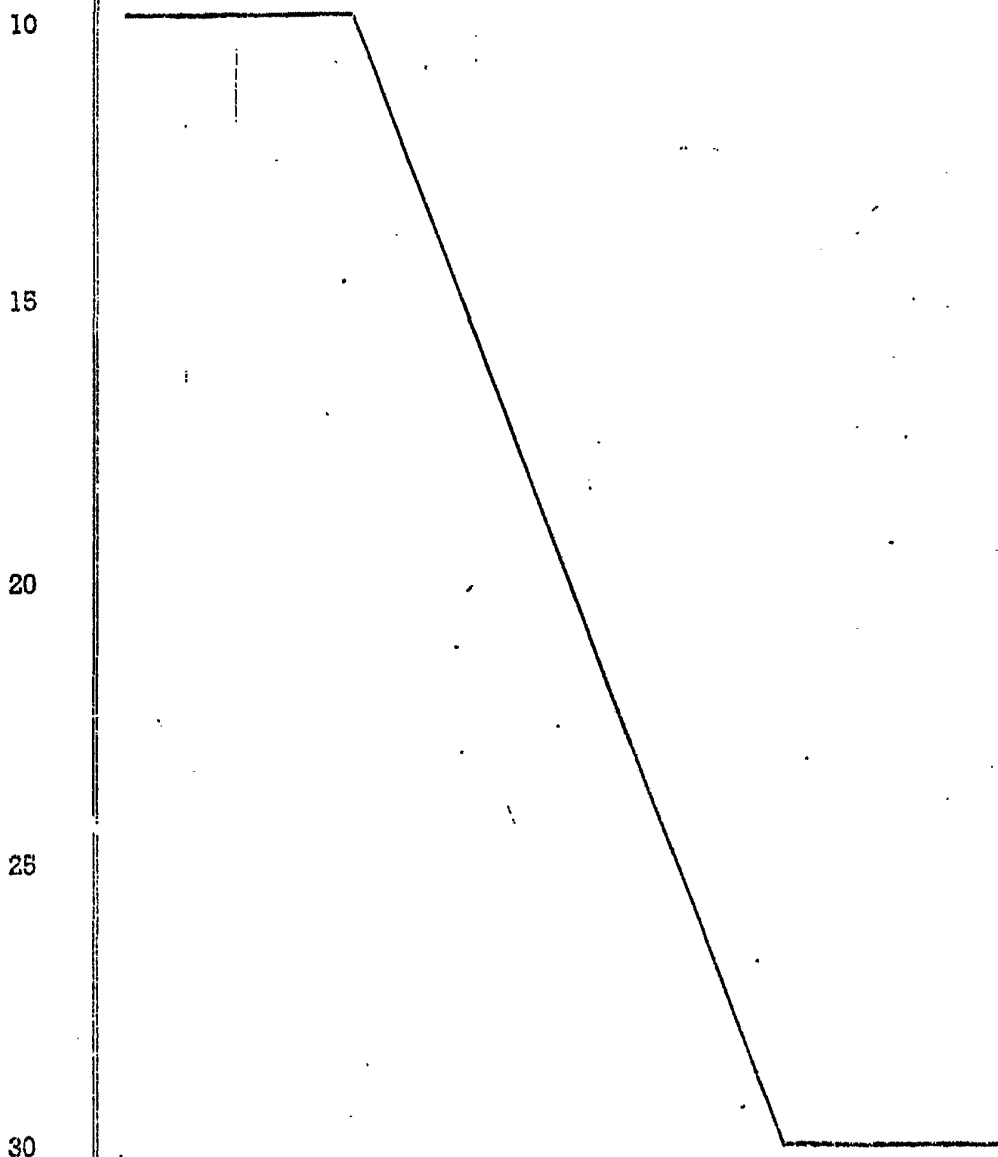
20 4-bromo-2,6-dicloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluo-
rometildifenilamina

Los compuestos preferidos son aquellos en donde R
representa metilo, y aquellos en donde R¹, R² y R³ son
halo.

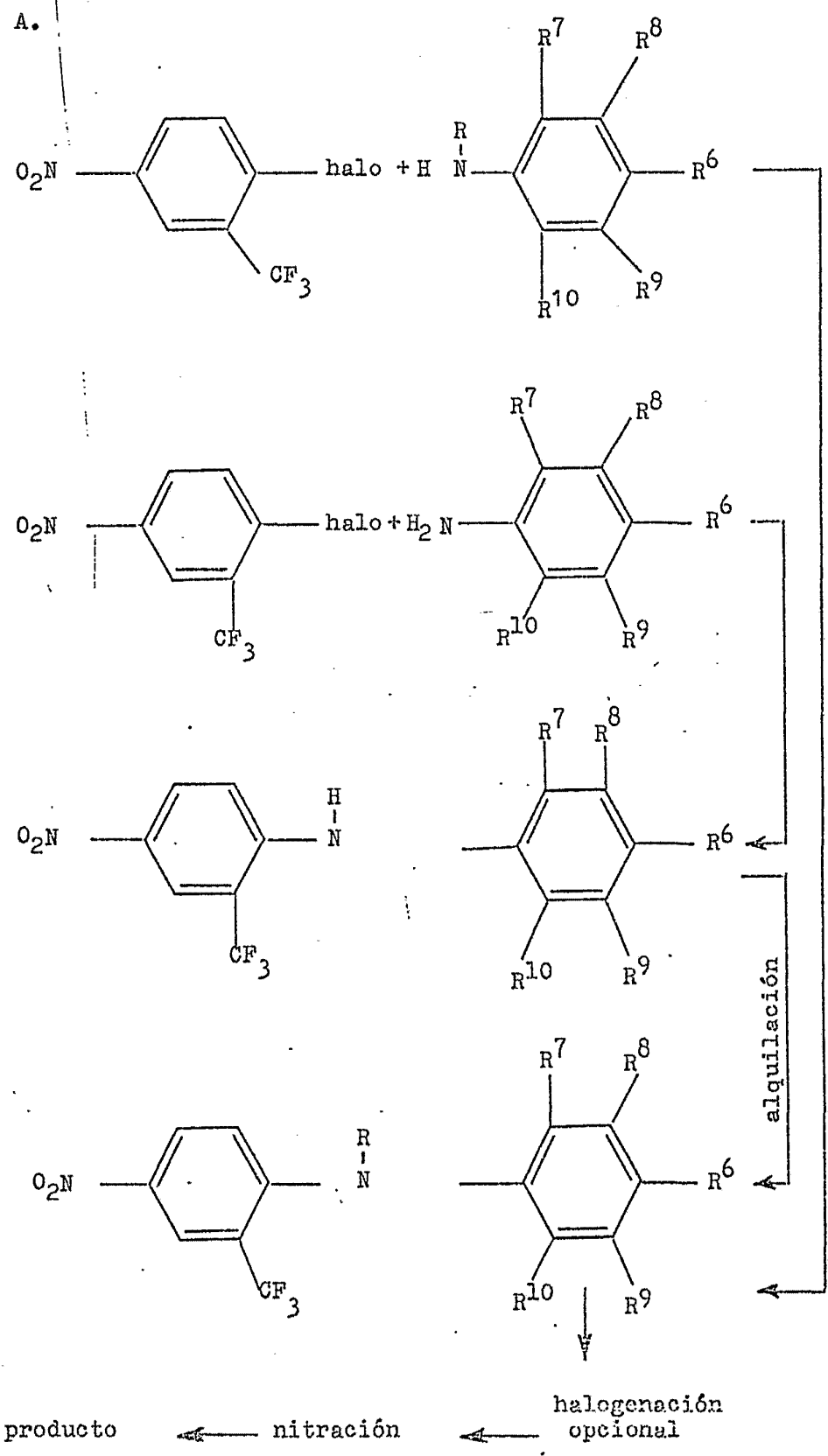
25 Los nuevos compuestos de la fórmula I no pueden pre-
pararse por medio de métodos sencillos directos y, por lo
tanto, se preparan por medio de un procedimiento de etapas
múltiples. Se esperaría que dichos compuestos pudieran ser
sintetizados por medio de la reacción directa de una N-al-
30 quilanilina sustituida con 2-cloro-3,5-dinitro-benzotrifluo-

1
5
10
15
20
25
30

ruro. Alternativamente, podría esperarse que se pueda preparar la difenilamina N-H correspondiente, y alquilar el nitrógeno con yoduro de alquilo o un reactivo de alquilación similar. De hecho, excepto para aquellos compuestos que tienen ya sea la posición 2 ó la posición 6 insustituída, ningún procedimiento se ha encontrado que sea operable. Para la gran mayoría de los compuestos, debe utilizarse una de las modalidades del procedimiento que se exponen a continuación.



1
5
10
15
20
25
30



producto

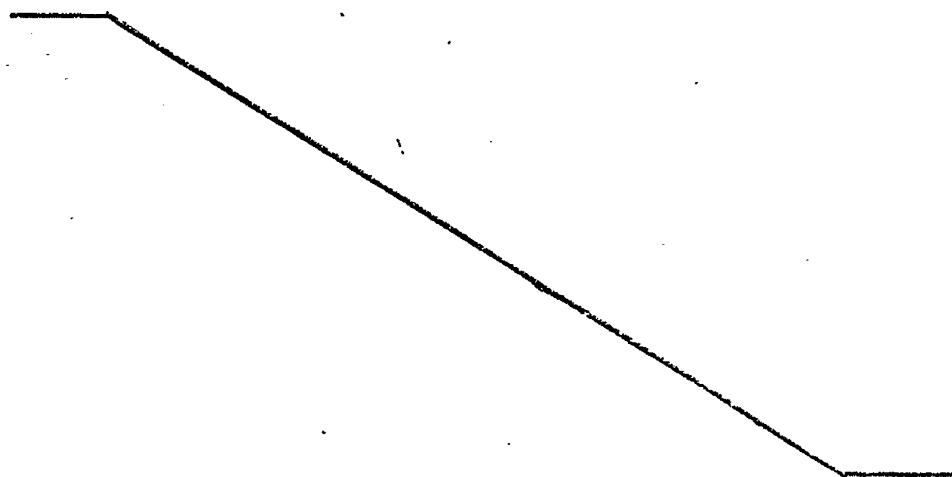
nitración

halogenación
opcional

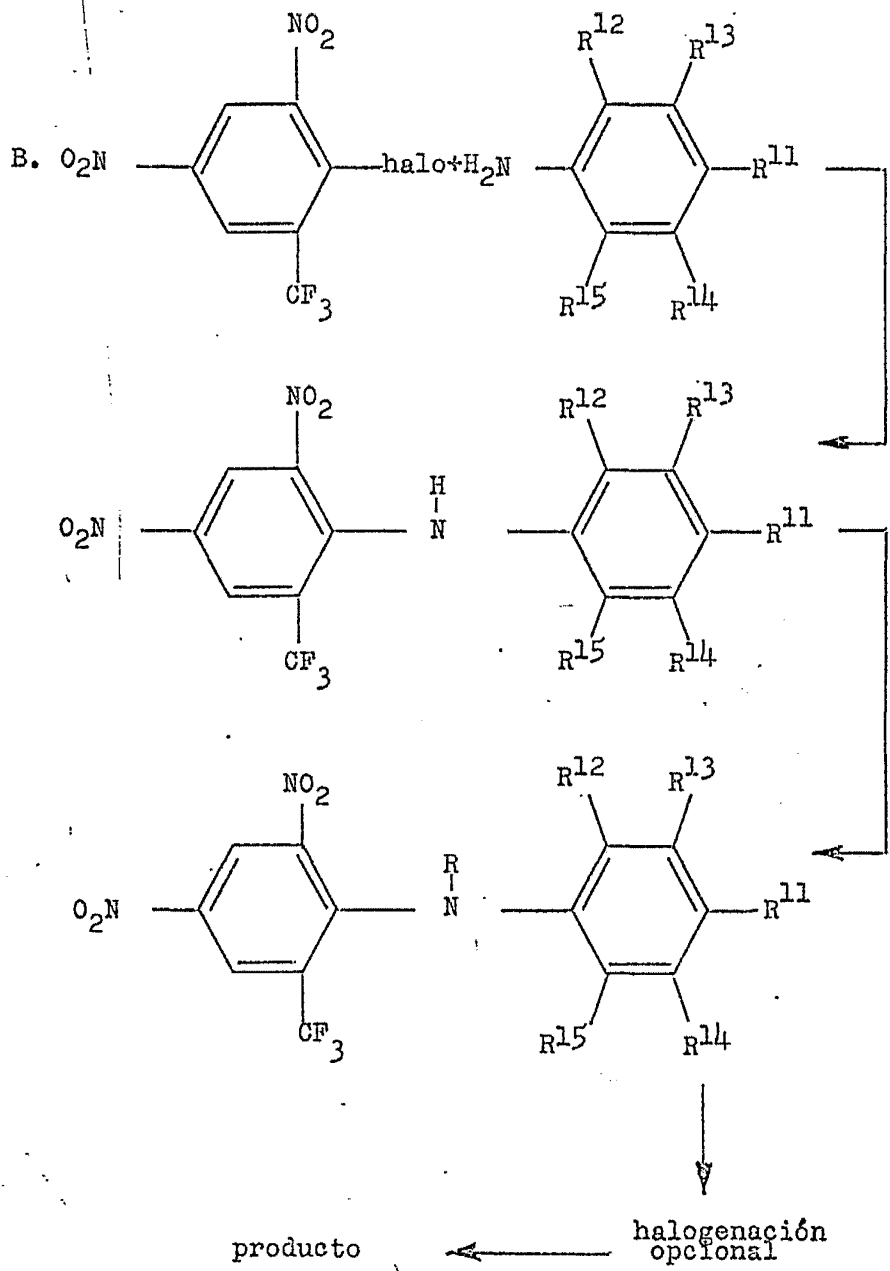
alquilación

1 En la fórmula anterior, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, res-
pectivamente, tienen los valores de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵,
respectivamente, o cualquiera de ellos puede representar
hidrógeno. El procedimiento puede llevarse a cabo utilizan-
do una anilina de partida que tiene algunos o todos los
5 sustituyentes R¹ a R⁵ del producto deseados, o con una ani-
lina no sustituida, dependiendo de los sustituyentes del
producto deseado. Los sustituyentes halógeno y nitro del
anillo de anilina pueden agregarse al final del procedimien-
to. De esta manera, solamente alguno de los sustituyentes
10 ciano, metilo o trifluorometilo del anillo de anilina nece-
sita estar en su lugar antes de que sean copulados los dos
anillos. La etapa de nitración final del procedimiento an-
terior no solamente proporciona el grupo 2-nitro del anillo
de benzotrifluoruro de los compuestos nuevos, sino que tam-
15 bién proporciona un grupo nitro en el anillo de anilina,
cuando se desea dicho grupo.

El término "halo" indica que el anillo de benzotri-
fluoruro puede ser sustituido con cualquier átomo de halóge-
no conveniente. Se prefieren los átomos de cloro y flúor, y
20 el cloro usualmente es más conveniente.



1
5
10
15
20
25
30



La etapa de alquilación de la modalidad B anterior está impedida estéricamente por sustituyentes orto en el anillo de anilina. En consecuencia, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, respectivamente, tienen los valores de R¹, R², R³,

1 R⁴ y R⁵, respectivamente, excepto que por lo menos uno de
R¹² y R¹⁵ represente hidrógeno. Es preferible usar una ani-
lina de partida que tenga los sustituyentes ciano, nitro,
5 metilo o trifluorometilo del producto deseado, pero que ca-
rezca de los sustituyentes halógeno, y agregar los átomos
de halógeno en las reacciones de halogenación finales.

Las etapas individuales del procedimiento anterior
no son extraordinarias en la química orgánica, y se condu-
cen como lo esperaría un químico orgánico experto. Las
10 reacciones de copulación que unen los anillos de anilina y
benzotrifluoruro se llevan a cabo más fácilmente a temperatu-
ras relativamente bajas en la escala de -20° a 10° en dime-
tilformamida en presencia de hidruro de sodio. Igualmente
son útiles otros medios. Las reacciones pueden llevarse a
15 cabo, por ejemplo, en alcoholes tales como etanol, en cuyos
disolventes la temperatura de reacción puede ser mayor, en
la escala de 10° a 25°. Otros disolventes, incluyendo las
cetonas tales como acetona y metiletilcetona y éteres inclu-
yendo el éter dietílico y el tetrahidrofurano, son disol-
20 ventes de reacción satisfactorios.

En general, se necesita una base fuerte para que
sirva como eliminador de ácidos. El hidruro de sodio, como
se mencionó anteriormente, generalmente es la base más útil,
pero pueden utilizarse otras bases incluyendo bases inorgá-
25 nicas tales como hidróxido de sodio y carbonato de sodio,
y aminas terciarias orgánicas tales como piridina y tri-
etilamina, así como un exceso simple del compuesto de par-
tida de anilina.

La nitración del anillo de benzotrifluoruro se ha
30 llevado a cabo fácilmente con ácido nítrico concentrado en

1 una solución de ácido acético a temperatura ambiente. La
reacción no es una nitración no común, y puede llevarse a
cabo con otros reactivos de nitración comunes, tales como
una mezcla de ácidos nítrico concentrado y sulfúrico a tem-
5 peraturas elevadas. No se utiliza ningún disolvente en las
reacciones de nitración distinto a los propios ácidos.

La N-alquilación de las difenilaminas se lleva a
cabo con reactivos tales como un sulfato de dialquilo o un
haluro de alquilo en presencia de una base. Cuando se uti-
liza un sulfato de dialquilo, el disolvente de reacción
10 preferido es la acetona. Otros disolventes, tales como el
tetrahidrofurano, el dioxano y el éter dietílico, también
son útiles, como lo son los alcanos tales como hexano y
octano. La dimetilformamida es el disolvente preferido para
las alquilaciones con haluros de alquilo, aunque la acetona
15 también es excelente. Pueden utilizarse otros disolventes ta-
les como los descritos anteriormente.

Las bases preferidas para usarse en las reacciones
de alquilación son aquellos que tienen un efecto deshidra-
20 tante, particularmente el carbonato de sodio. Sin embargo,
pueden utilizarse otras bases inorgánicas, tales como los
carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metal alcalino,
como pueden utilizarse los hidruros de metal alcalino.

La cantidad de base que se utiliza depende de la tempe-
25 ratura de reacción. Cuanto mayor sea la temperatura de reacción
en la etapa de alquilación, mayor será el exceso de base que
se necesite. Cuando la temperatura de reacción es aproxima-
mente la ambiente, debe utilizarse un pequeño exceso de base,
tal como 2 moles de base por mol de difenilamina. Cuando se
30 utilizan temperaturas de reacción muy elevadas tales como

1 de 100^g, debe utilizarse un gran exceso de base, en la escala de 10 veces.

Se reconocerá que es importante evitar la contaminación de la mezcla de reacción de alquilación con agua.

5 En general, las alquilaciones con sulfatos de dialquilo se lleva a cabo en una mejor forma a una temperatura de aproximadamente 80^o, aunque pueden utilizarse temperaturas de aproximadamente la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. Condiciones cercanas a la temperatura ambiente, tales como de 20^o a 35^o, se prefieren para las alquilaciones con haluro de alquilo, pero pueden utilizarse temperaturas elevadas hasta aún tal altas como de 150^o.

15 La halogenación del anillo de anilina es comparativamente sencilla. Las cloraciones usualmente se llevan a cabo mejor con cloro elemental en ácido acético, o en cloruro de metileno o el disolvente halogenado similar. Las bromaciones también se llevan a cabo fácilmente con bromo elemental en un medio ácido, pero también son muy efectivos otros agentes de bromación típicos tales como la N-bromo-succinimida y el ácido dibromoisocianúrico.

20 La yodación se lleva a cabo mejor con monocloruro de yodo como el reactivo.

25 Cuando va a prepararse un compuesto que no tiene sustituyente en la posición 4, frecuentemente será necesario bloquear la posición 4 antes de la halogenación. Es más conveniente usar un ácido sulfónico como el grupo de bloqueo, debido a que se agrega fácilmente y se elimina fácilmente.

30 Las anilinas sustituidas y los haluros de fenilo de partida se obtienen fácilmente por medio de los métodos que son comúnmente conocidos en la literatura química.

Las anilinas sustituidas con trifluorometilo se

1 preparan mejor, como lo reconocerán los químicos, obtenien-
do primero una anilina sustituida con ácido carboxílico
que tiene los grupos de ácido en las ubicaciones de los
trifluorometilos deseados. El grupo de ácido se fluora con
5 tetrafluoruro de azufre.

Se entenderá que los compuestos de anilina fluo-
rados frecuentemente se preparan elaborando primero una sal
de fluoroborato de diazonio en la posición en donde se de-
sea el átomo de flúor. La sal luego se descompone con ca-
10 lor para dejar un átomo de flúor en la posición deseada.
Alternativamente, recientemente se ha encontrado que los
átomos de flúor pueden insertarse en los anillos de fenilo
con flúor elemental a temperaturas muy bajas.

Los siguientes ejemplos, que muestran la prepara-
15 ción de compuestos típicos de la fórmula I, se presentan pa-
ra asegurar que los químicos orgánicos puedan obtener fá-
cilmente cualquier compuesto deseado. Los productos de los
ejemplos fueron identificados por medio de análisis de reso-
nancia magnética nuclear, microanálisis elemental, cromato-
20 grafía en capa delgada, y en algunos casos, por medio de es-
pectrofotometría de masa y análisis infrarrojo.

EJEMPLO 1

25 2,4,6-tricloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-
difenilamina

Una porción de 3,5 gramos de hidruro de sodio,
obtenido como una dispersión en aceite, se lava con éter
30 de petróleo y se coloca en un matraz con 20 ml. de dimetil-

1 formamida anhidra. La suspensión se enfría a una temperatu-
ra de -10° y el matraz se cubre con una manta de nitrógeno.
Una solución de 8 gramos de N-etil-2,4,6-tricloroanilina en
20 ml. de dimetilformamida anhidra se agrega en un período
5 de 5 minutos, y la mezcla se agita durante una hora, mante-
niendo la temperatura constante. Una solución de 8,1 gramos
de 2-cloro-5-nitrobenzotrifluoruro en 20 ml. de dimetilfor-
mamida se agrega luego durante un período de 5 minutos, y la
mezcla completa se agita durante 6 horas mientras la tempe-
10 ratura se deja elevar a la temperatura ambiente. La mezcla
luego se vierte sobre hielo y se lleva hasta un volumen to-
tal de aproximadamente un litro con agua. El precipitado
resultante se separa mediante filtración, y se lava con pen-
tano para obtener 7,7 gramos de 2,4,6-tricloro-N-etil-4'-
15 nitro-2'-trifluorometildifenilamina.

Dos gramos del producto intermediario anterior se
calienta con 15 ml. de ácido acético hasta que se disuelve.
La solución se enfría a temperatura ambiente y se agregan
gota a gota durante un período de 10 minutos 15 ml. de ácido
20 nítrico concentrado. La mezcla de reacción luego se agita
a temperatura ambiente. Después de 2 días, la mezcla de
reacción se enfría rápidamente con una gran cantidad de
agua, y el precipitado se separa mediante filtración y se
purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sí-
25 lice con tolueno como el eluyente. La evaporación de las
fracciones que contienen el producto producen 0,2 gramos de
2,4,6-tricloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenil-
amina pura, un aceite, picos de la resonancia magnética nu-
clear a 1,23, 4,01, 7,38, 8,55 y 8,76 ppm.

30 EJEMPLO 2

2,4,6-tricloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-
difenilamina

Diez gramos de 2,4,6-tricloro-N-metil-anilina se hacen reaccionar con 11 gramos de 2-cloro-5-nitrobenzotri-fluoruro de acuerdo con el procedimiento anterior, excep-to que la temperatura es la temperatura ambiente y el tiem-po de reacción es de aproximadamente 2 horas. Cinco gra-mos de 2,4,6-tricloro-N-metil-4'-nitro-2'-trifluorometil-difenilamina se recuperan y se nitran de acuerdo con el pro-cedimiento del Ejemplo 1. El procedimiento da 2 gramos de producto puro, con punto de fusión de 125-126° C.

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	37,80%	37,98%
H	1,57	1,54
N	9,45	9,52
Cl	23,96	24,05

EJEMPLO 3

2,4-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-
difenilamina

Una porción de 27 gramos de 2-cloro-3,5-dinitro-benzotri-fluoruro se agrega a 20 gramos de anilina y 75 ml. de etanol. Después de una agitación breve a temperatura ambiente, la mezclade reacción se siembra con una pequeña muestra del producto intermediario deseado, y se forma in-mediatamente un precipitado. El precipitado se separa me-diante filtración y es identificado como 28,5 gramos de

2,4-dinitro-6-trifluorometildifenilamina.

1 El producto intermediario se N-metila en dos dife-
rentes maneras, ambas de las cuales se mostrarán por razo-
nes de claridad.

5 A. Una porción de 3,3 gramos de la difenilamina
intermediaria se recoge en 15 ml. de dimetilformamida, y
se agregan 1,3 gramos de hidruro de sodio. La mezcla se
agita a temperatura ambiente y se agregan 1,5 ml. de yoduro
de metilo con el desprendimiento de calor. Después de
10 1-1/2 horas, se agregan otros 2 ml. de yoduro de metilo, y
la mezcla se calienta ligeramente. Después de 2 horas más,
la mezcla de reacción se agrega a una gran cantidad de agua
fría, y la capa acuosa se decanta. El aceite restante se
recoge en éter dietílico y se agita con sulfato de magnesio
15 y carbón. Después de que los sólidos se filtran, la solu-
ción se evapora hasta sequedad para producir 2,4 gramos de
un aceite de color rojo oscuro, el cual solidifica al en-
friarse. El sólido se calienta con éter de petróleo, se
enfria y se filtra para producir 2,4 gramos de N-metil-2,4-
20 dinitro-6-trifluorometildifenilamina, con punto de fusión
de 84-86°.

25 B. Once gramos de la difenilamina intermedia-
ria se combinan con 45 ml. de dioxano, 14 gramos de carbo-
nato de sodio y 6 ml. de sulfato de dimetilo y se agitan a
la temperatura de reflujo durante 24 horas. Doce ml. de
sulfato de dimetilo adicional y 10 gramos de carbonato de
sodio se agregan luego, y la mezcla se agita a la tempera-
tura de reflujo durante 2 horas más. Luego se vierte en agua
y se agita durante 4 horas. La capa acuosa se decanta luego
30 y el residuo se recoge en cloruro de metileno y se filtra.

1 El soluto es identificado como aproximadamente 10 gramos de N-metil-2,4-dinitro-6-trifluorometildifenilamina cruda.

5 La solución de cloruro de metileno que se obtiene del párrafo B se bromo sin purificación adicional por medio de la adición de bromo elemental en exceso. La solución se agita y se deja reposar durante una hora, y se lava con agua y con una solución de bisulfito de sodio. La solución orgánica luego se filtra y se evapora hasta sequedad, y el residuo se recrystaliza en etanol para obtener 11 gramos de 2,4-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenil-10 amina, con punto de fusión de 110°.

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	33,70%	33,95%
H	1,62	1,86
N	8,42	8,52

15 EJEMPLO 4

20 2,4-dibromo-6-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina

25 Una porción de 2,5 gramos del producto del Ejemplo 3 se disuelve en 10 ml. de cloruro de metileno y la solución se satura con cloro gaseoso elemental. Después de un reposo de 2 horas, la solución se evapora hasta sequedad bajo vacío y el residuo se recrystaliza en etanol para producir 2,1 gramos de producto, con punto de fusión de 139-141°.

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	31,52%	31,78%

30

1

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
H	1,32%	1,35%
N	7,88	8,10

EJEMPLO 5

5

2,4,6-tribromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometil-
difenilamina

10

Una porción de 2,5 gramos del producto del Ejemplo 3 se disuelven en 25 ml. de éter de dietílico y 1,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado. La solución se agita a temperatura ambiente mientras se agregan 0,7 gramos de ácido dibromoisocianúrico. Después de 30 minutos de agitación, se agregan otros 0,7 gramos de ácido dibromoisocianúrico y 1,5 ml. de ácido sulfúrico, y la adición se repite de nuevo después de otros 15 minutos de agitación. Cinco minutos después de la última adición, la mezcla de reacción se diluye con 50 ml. de éter dietílico y se filtra. La capa orgánica se lava tres veces con una solución de carbonato de sodio al 10 por ciento, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El residuo se recristaliza en etanol para producir 2,4 gramos de 2,4,6-tribromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina, con punto de fusión de 150-151°.

15

20

25

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	29,10%	29,02%
H	1,22	1,06
N	7,27	7,29

30

EJEMPLO 6

2,4,6-tricloro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometil-
difenilamina

Una porción de 5 gramos del producto intermediario de difenilamina preparado en la primera etapa del Ejemplo 3, se alquila con yoduro de propilo en 80 ml. de dimetilformamida en la presencia de 20 gramos de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 110° durante 72 horas. El producto intermediario se recupera enfriando rápidamente la mezcla de reacción con agua, extrayéndola con cloruro de metileno y evaporando el disolvente bajo vacío. El residuo se recoge en ácido acético y la solución se satura con cloro y se agita a reflujo durante 4 horas. El producto se purifica mediante el enfriamiento rápido de la mezcla en agua, extracción con cloruro de metileno, lavado del extracto con una solución de bicarbonato de sodio y luego con agua, y finalmente mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con pentano:tolueno, 5:1. El rendimiento es de 0,35 gramos de 2,4,6-tricloro-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluorometildifenilamina, un líquido oleoso.

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	40,66%	40,66%
H	2,35	2,22
N	8,89	8,71
Cl	22,50	22,45

La utilidad de esta invención se ha investigado

1 administrando los compuestos de la fórmula I a roedores en pruebas de laboratorio. Los siguientes informes de las pruebas típicas ilustran la sobresaliente eficacia rodenticida de los compuestos de fórmula I.

5 La primera serie de pruebas que se describe se llevan a cabo mezclando los compuestos con un alimento para animales de origen de los cereales, y presentando los alimentos tratados a ratas albino macho de la clase Sprague-Dawley. El alimento utilizado tiene la siguiente composición

10	<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje</u>
	Maíz, amarillo, molido	42,3%
	Avenas, molidas	10,0
	Moyuelo de trigo	10,0
15	Harina de aceite de soja, Descascarado, extraído con disolvente, 50%	18,0
	Leche descremada, seca	5,0
	Maíz, productos de recuperación de desperdicios secos	2,5
20	Harina de alfalfa, deshidratada, 17%	2,5
	Suero, entero, seco	1,0
	Harina de pescado con solubles	4,0
	Grasa animal, sebo de res	2,0
25	Fosfato de dicalcio, calidad alimenticia	0,5
	Carbonato de calcio	1,0
	Sal	0,3
	Premezcla de trazas minerales	0,2
30	Premezcla de vitaminas	0,6

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje</u>
1 Análogo de hidroxí de metionina	<u>0,1</u>
TOTAL	100,00

5 Los compuestos de fórmula I se mezclan con porciones del alimento anterior en las concentraciones que se describen en las tablas de datos que siguen. Las ratas de control en cada experimento se alimentan con el mismo alimento no tratado.

10 Un grupo de tratamiento de 4 ó 5 ratas se expone a cada lote de alimento tratado, y se deja alimento y agua ilimitados. Las ratas se pesan individualmente a la muerte o terminación de cada experimento, el cual se lleva a cabo durante 10 días si las ratas sobreviven.

15 Las tablas que siguen reportan la concentración del compuesto en el alimento, en partes por partes por millón de alimento (ppm.), el número de días en que cada rata murió después de que las ratas empiezan con el alimento tratado, y el cambio en el peso, positivo o negativo, de cada rata, durante el experimento de 10 días.

Compuesto del Ejemplo 1, 25 ppm.

<u>Rata No.</u>	<u>Día de la muerte</u>	<u>Cambio de Peso</u>
25 1	5	-64 g.
2	4	-38 g.
3	3	-35 g.
4	4	-53 g.
5	4	-44 g.

30 Compuesto del Ejemplo 2, 15 ppm.

	<u>Rata No.</u>	<u>Día de la Muerte</u>	<u>Cambio de Peso</u>
1	1	5	-43 g.
	2	4	-42 g.
	3	3	-37 g.
	4	3	-28 g.
5	5	3	-37 g.

Compuesto del Ejemplo 3. 100 ppm.

	<u>Rata No.</u>	<u>Día de la Muerte</u>	<u>Cambio de Peso</u>
10	1	6	-61 g.
	2	7	-76 g.
	3	5	-72 g.
	4	5	-68 g.
	5	5	-58 g.

15 La segunda serie de pruebas que se describen se llevan a cabo casi de la misma manera, excepto que los animales de prueba son ratones ordinarios (caseros) salvajes (Mus musculus) y se utiliza una mezcla de alimento diferente. En estas pruebas, no se registra el cambio de peso de los animales.

Compuesto del Ejemplo 4. 50 ppm.

	<u>Animal No.</u>	<u>Día de la Muerte</u>
	1	3
	2	5
25	3	3
	4	3
	5	2

Compuesto del ejemplo 5. 50 ppm.

30

	<u>Animal No.</u>	<u>Día de la Muerte</u>
1	1	3
	2	2
	3	4
5	4	3
	5	3

Los excelentes resultados rodenticidas producidos por los compuestos son obvios por lo que se ve de los datos. Se observará que los compuestos son efectivos a concentraciones muy bajas. Además, es más significativo que los compuestos exterminan las ratas con certeza, pero no inmediatamente. Como se ha explicado, un buen rodenticida deja tiempo para que muchas o todas las ratas o ratones de una colonia consuman el cebo envenenado antes de que empiecen a morir los animales. Es claro que los compuestos de fórmula I, cuando se utilizan en concentraciones apropiadas, trabajan en la forma deseada segura, pero retardada.

En su descripción más amplia, esta invención proporciona un método para reducir una población de ratas o ratones, el cual comprende suministrar en un lugar frecuentado por las ratas o ratones una cantidad rodenticidamente efectiva de una composición rodenticida que comprende una concentración rodenticida efectiva de un compuesto descrito anteriormente. La invención también proporciona las composiciones rodenticidas que comprenden portadores inertes y las concentraciones rodenticidas efectivas de los compuestos descritos anteriormente.

Los detalles del método, tales como los tiempos y los lugares en donde se suministran las composiciones rodenticidas, y los portadores de las composiciones rodenticidas,

1 son comunes en la técnica rodenticida. Sin embargo, para
conveniencia del lector se presentará cierta explicación de
las diversas maneras en las cuales se lleva a cabo el método.

5 El método es efectivo en el control de ratas y ra-
tones en general. Por ejemplo se controlan por medio del uso
apropiado de la presente invención, especies pestíferas tales
como las siguientes.

Ratón ordinario (casero) (Mus musculus)

Rata de alcantarilla (Rattus norvegicus)

10 Rata negra (R. rattus rattus)

Rata de azotea (R. r. frugivorus)

Ratón de pata blanca (Peromyscus leucopus)

Rata norteamericana (Neotoma cinerea)

Ratón de praderas (Microtus pennsylvanicus)

15 Los expertos en la técnica rodenticida entenderán
que la presente invención también puede utilizarse para el
control de roedores distintos a las ratas y ratones. Pues-
to que los roedores distintos a las ratas y ratones frecuen-
temente son benéficos, el control de dichos otros roedores
20 no es contemplado como parte regular del beneficio de esta
invención. Sin embargo, si el control de otros roedores
es deseable en circunstancias particulares, la invención
puede utilizarse para el mismo.

25 Esta invención controla en forma efectiva ratas
y ratones por medio de las técnicas de toxicidad tanto
aguda como crónica. El ajuste apropiado de la concentra-
ción del compuesto en la composición rodenticida, como
los expertos en la técnica lo entenderán, permite que la in-
vención reduzca una población de ratas o ratones ya sea
30 envenenando inmediatamente a los animales, o envenenándolos

crónicamente en un número de alimentaciones.

1 Como se ha explicado, sin embargo, el efecto le-
tal retardado de los compuestos que se muestran en la pre-
sente, es un factor importante en su utilidad rodenticida.
5 El beneficio máximo de esta invención se obtiene suminis-
trando al lugar de las ratas o ratones una composición ro-
denticida que contiene una concentración del compuesto que
no sea agudamente letal en una sola alimentación, sino que
contribuya a un efecto letal en el curso de por lo menos
10 dos alimentaciones, y de preferencia un número mayor de ali-
mentaciones. En consecuencia, también se prefiere suminis-
trar una cantidad suficientemente grande de la composición
rodenticida para permitir que todos los miembros de la po-
blación se alimenten en la composición dos o más veces.

15 Una rata consume aproximadamente de 5 a 50 gramos
de alimento por día; un ratón consume aproximadamente 1 a
5 gramos por día, dependiendo en cada caso de la edad, ta-
maño y estado de salud del animal. Un especialista en el
control de plagas puede estimar el número de animales en
20 una colonia, y puede suministrar al lugar de los animales
cantidades apropiadas de alimento tratado, o de otras com-
posiciones, para proporcionar una cantidad efectiva para
cada animal.

25 Una modalidad preferida de la invención, por lo
tanto, es un método para reducir una población de ratas o
ratones, el cual comprende suministrar a un lugar frecuen-
tado por las ratas o ratones una cantidad suficiente para
dos o más alimentaciones de una composición rodenticida
que comprende una concentración suficiente de un compuesto
30 descrito anteriormente que sea efectivamente rodenticida.

1 en dos o más alimentaciones. Otra modalidad preferida de la invención es la composición rodenticida que se acaba de describir.

5 Aunque la invención se describe en la presente en términos de "alimentaciones", la invención también se utiliza suministrando composiciones rodenticidas en las formas de composiciones de polvos de arrastre y agua de beber. Se entenderá que dichas composiciones se utilizan en la misma forma que las composiciones a base de productos alimenticios, haciendo los ajustes apropiados para acomodar 10 la diferencia en la forma en que los roedores ingieren las composiciones. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones preferidas de agua de beber o de polvo de arrastre son efectivamente rodenticidas en dos o más 15 irrigaciones o limpiezas, respectivamente. El término "alimentación" se utiliza en la presente para incluir la irrigación y la limpieza.

20 Las composiciones rodenticidas están basadas en portadores inertes que incluyen productos alimenticios, agua de beber y sólidos finamente pulverizados. Las composiciones a base de productos alimenticios, que son los portadores inertes preferidos, pueden comprender cualquier sustancia comestible, ya que las ratas y ratones son omnívoros. Por ejemplo, dichas composiciones, pueden comprender cerea- 25 les, subproductos de carne o grasas. Los productos alimenticios de cereales que pueden utilizarse en las composiciones rodenticidas incluyen sustancias tales como harina de avena, maíz molido o quebrado, productos de soja, trigo y subproductos de trigo, desperdicios de arroz, y similares. 30 Cualquier grano puede ser la base de dichas composicio-

1 nes. También pueden agregarse agentes edulcorantes y mejoradores del sabor para incrementar la atracción del cebo.

5 Las composiciones de cebo rodenticida grasas regularmente se preparan en ingredientes inertes tales como mantequilla de cacahuete, mantequillas de otras nueces, sólidos de leche, grasas animales, aceites vegetales y similares. Las composiciones rodenticidas algunas veces también están basadas en productos animales tales como harina de hueso y en productos de carne incluyendo subproductos animales.

10 Los polvos de arrastre están compuestos de compuestos rodenticidas dispersos en sólidos pulverizados. Virtualmente puede utilizarse cualquier polvo, incluyendo el talco, la greda, las arcillas molidas, la harina, la harina de cáscara de nuez, y similares, incluyendo la piedra pulverizada.

15 Las composiciones rodenticidas en agua de beber comprenden suspensiones o dispersiones de los compuestos. Los compuestos son muy insolubles en agua, y por lo tanto normalmente es necesario moler el compuesto hasta un tamaño de partícula fino y suspenderlo. Los agentes de suspensión comúnmente son utilizados en la técnica farmacéutica y, se seleccionan de entre los espesadores, tales como carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina y los alginatos, y los agentes tensioactivos, tales como la lecitina, aductos de óxido de polietileno y alquilfenol, sulfatos de alquilo, naftalensulfonatos, alquilbencenosulfonatos y los ésteres de sorbitán de polioxietileno. Algunas veces también es posible usar antiespumantes de silicona, glicoles, sorbitol y azúcares, como agentes de suspensión.

20

25

30

1 El tiempo en el cual una composición rodenticida
de esta invención se suministra en el lugar de una colonia
de ratas o ratones, no es crítico. No hay estaciones en
que una colonia de roedores sea particularmente susceptible,
5 o relativamente inmune, al uso de rodenticidas. Usualmente
es ventajoso primero atraer previamente a la colonia con
una composición no tratada. De preferencia, debe suminis-
trarse una cantidad suficiente de la composición tratada
para que dure por el tiempo durante el cual los miembros
10 de la colonia se alimentan por lo menos dos veces.

La concentración del compuesto en la composición
depende de la identidad del compuesto seleccionado, ya que
tienen potencias diferentes, de la rapidez con la cual se
desea reducir la población, y de otros factores también.
15 Por ejemplo, si la población puede aislarse, de manera que
su única fuente de alimento o agua sea una composición ro-
denticida, la concentración obviamente debe ser menor que
si hay disponibles una variedad de fuentes de alimento. En
general, las composiciones rodenticidas deben contener
20 concentraciones de 5 a aproximadamente 2000 partes por par-
tes por millón (ppm.). Más preferiblemente, deben utilizar-
se concentraciones de aproximadamente 10 a aproximadamente
500 ppm., aunque se entenderá que en circunstancias no usua-
les serán efectivas y aún deseables cantidades mayores y me-
25 nores a la escala mencionada.

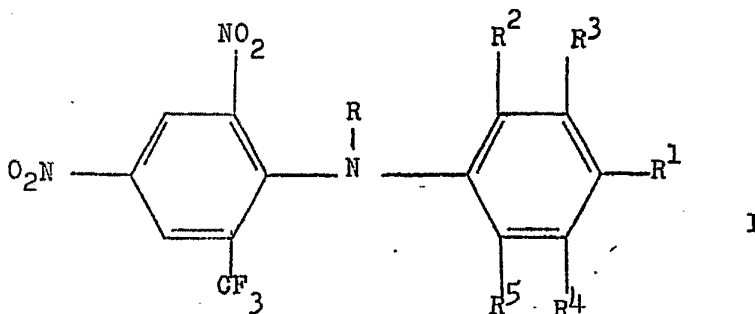
Se entenderá que pueden incluirse en las composi-
ciones rodenticidas de esta invención, en forma provechosa,
aditivos y productos atrayentes. Regularmente se utilizan
on las composiciones rodenticidas aditivos tales como, por
ejemplo, odorizantes, hormonas sexuales y agentes aromati-
30

zantes, y pueden utilizarse en forma provechosa en las composiciones de esta invención para ayudar a destruir la sospecha de los roedores.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar compuestos de difenilamina de fórmula:



en donde R representa metilo, etilo o propilo;

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, nitro o trifluorometilo;

R² y R⁵ representan independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, metilo o trifluorometilo, con la condición de que no más de uno de R² y R⁵ representa nitro;

R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, metilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo;

con la condición de que

a) no más de uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representa metilo, excepto que R³ y R⁴ puedan representar ambos metilo;

b) cuando R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa metilo

1

o flúor, dos o tres de R^1 , R^2 y R^5 representan cloro o bromo;

5

c) no más de uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representa trifluorometilo, excepto que R^3 y R^4 puedan representar ambos trifluorometilo;

10

d) cuando R^2 o R^5 representa trifluorometilo, R^1 representa cloro o bromo;

e) cuando uno y solamente uno de R^3 y R^4 representa trifluorometilo, dos o tres de R^1 , R^2 y R^5 representan cloro o bromo;

f) no más de cuatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan hidrógeno;

g) dos átomos de flúor no están adyacentes uno al otro;

15

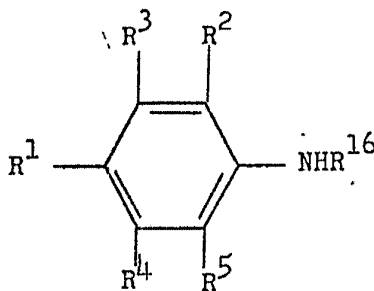
h) cuando R^2 o R^5 representa nitro, R^1 representa cloro, bromo o nitro;

i) cuando uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representa trifluorometilo, ninguno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representa flúor o metilo; caracterizado por

20

a) hacer reaccionar un compuesto de anilina de fórmula

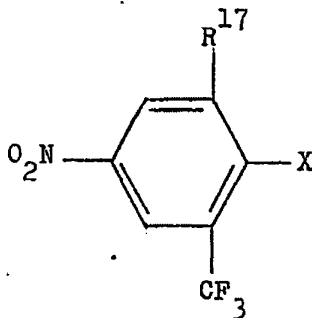
25



II

30

1 en donde R^{16} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; y R^1 ,
 R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente; con
un compuesto de 2-halo-5-nitrobenzotrifluoruro de fórmula



III

en donde X es halo y R^{17} es hidrógeno o nitro, con la con-
dición de que R^{16} y por lo menos uno de R^2 y R^5 son hidró-
geno cuando R^{17} es nitro;

- 15 b) N-alquilar el compuesto obtenido en la etapa a) en
donde R^{16} es hidrógeno;
- c) nitrar el compuesto obtenido en la etapa b) en donde
 R^{17} es hidrógeno; y
- 20 d) si se desea, halogenar el compuesto obtenido en la
etapa c) que carece de los sustituyentes halógeno de-
seados.

25 2.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar 2,4,6-tricloro-N-etil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar N-
etil-2,4,6-tricloroanilina con 2-cloro-5-nitrobenzotri-
fluoruro; seguido por nitración con ácido nítrico concen-
trado.

30 3.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar 2,4,6-tricloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar

1 2,4,6-tricloro-N-metilanilina con 2-cloro-5-nitrobenzotri-
fluoruro; seguido por nitración con ácido nítrico concen-
trado.

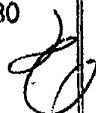
5 4.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar 2,4-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorome-
tildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar anili-
na con 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro; seguido por N-
alquilación con yoduro de metilo; seguido por halogenación
con bromo elemental.

10 5.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar 2,4-dibromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorome-
tildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar anilina
con 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro; seguido por N-al-
quilación con sulfato de dimetilo; seguido por halogenación
con bromo elemental.

15 6.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar 2,4-dibromo-6-cloro-N-metil-2',4'-dinitro-6'-tri-
fluorometildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar
anilina con 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro; seguido por
20 N-alquilación con sulfato de dimetilo; seguido por halogena-
ción con bromo elemental; seguido por halogenación con cloro
gaseoso.

25 7.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar 2,4,6-tribromo-N-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-
metildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar anili-
na con 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro; seguido por N-
alquilación con sulfato de dimetilo; seguido por halogena-
ción con bromo elemental y ácido dibromoisocianúrico.

30 8.- El procedimiento de la reivindicación 1 para
preparar 2,4,6-tricloro-N-propil-2',4'-dinitro-6'-trifluoro-



1 metildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar ani-
lina y 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro; seguido por
N-alquilación con yoduro de propilo; seguido por halogena-
ción con cloro gaseoso.

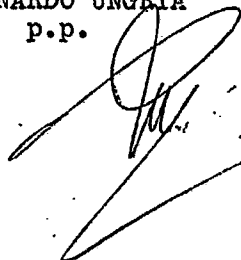
5 9.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE DIFENILA-
MINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y ocho
páginas mecanografiadas

Madrid, 24 Septiembre de 1976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25

30

