

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(18) ES	(11) NUMERO 471.872	(19) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 19 julio 1.978	

**PATENTE DE INVENCION**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 30998/77	(32) FECHA 22.7.1977	(33) PAIS Inglaterra
--	-------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A01N	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TETRAHIDRO-S-TRIAZIN TIONAS ACARICIDAS.
---

(71) SOLICITANTE (S) PFIZER CORPORATION.
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Calle 15 <sup>1</sup> , Avenida Santa Isabel - Colón - PANAMA cuya sociedad tiene un establecimiento comercial en: 102 Rue Leon Thodor, 1090 BRUSELAS - Belgica.
--

(72) INVENTOR (ES) Michael Raymond Graves Leeming y Alexander Ballingall Penrose, ambos de nacionalidad británica y Subramaniyan Narayanaswami, de nacionalidad india.
---

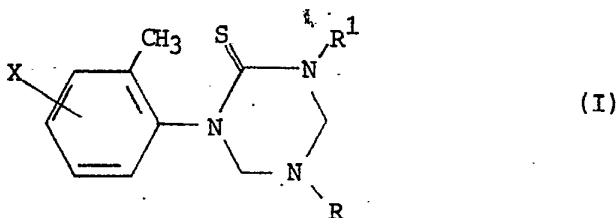
(73) TITULAR (ES) El mismo solicitante.
--

(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.
--

1  
5  
10  
Esta invención se refiere a una serie de tetrahidro-s-triazin-tionas con útiles propiedades pesticidas. En particular, los compuestos son eficaces para destruir una o más fases del ciclo vital de las garrapatas que suelen infest

15  
20  
Todas las fases del ciclo vital de la garrapata suelen ser dañinas para la piel de los animales infectados y con ello estropean el estado de las pieles con la consecuencia, por ejemplo, de que las pieles del ganado vacuno y las pieles de oveja destinadas a la manufactura de cuero y piel de oveja, respectivamente, resultan de calidad reducida. Además, las garrapatas pueden facilitar la transmisión de enfermedades al animal atacado y el estado general de salud y la calidad de la carne del animal pueden ser perjudicialmente afectados.

25  
Por lo tanto, esta invención proporciona nuevas tetrahidro-s-triazin-2 [1H] -tionas de fórmula general:



30  
donde R es alquilo, cicloalquilo, adamantilo, alquenilo o alquinilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido donde el sustituyente es hidroxilo, alcoxi, alcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, N-(alquil inferior) carbamoiloxi, N-ci-

1 cloalquil-carbamoiloxi, N-arilcarbamoiloxi, tiocarbamoiloxi,  
N-(alquilo inferior)-tiocarbamoiloxi, N-cicloalquil-tiocar-  
bamoiloxi, N-aril-tiocarbamoiloxi, aril-sulfoniloxi, mono-  
5 (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino o arilo;  
R<sup>1</sup> es un grupo alquilo inferior o hidroximetilo y X es un  
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y las sales  
de adición de ácidos de las mismas.

En esta memoria, el término "inferior" aplicado a un  
grupo sustituyente significa que contiene hasta 6 átomos de  
10 carbono: los grupos que contienen 3 o más átomos de carbono  
pueden ser de cadena lineal o ramificada. Cuando R es un  
grupo alquilo, puede contener hasta 12 átomos de carbono. El  
término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. El  
término arilo significa un grupo fenilo que opcionalmente  
15 puede ser sustituido con uno o más átomos de halógeno o gru-  
pos alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, ciano  
o hidroxilo.

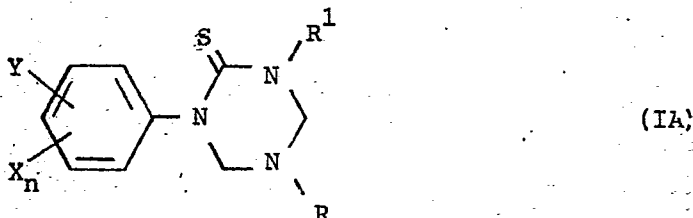
Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta  
invención son los compuestos de fórmula (I) donde X es un  
20 grupo alquilo inferior, especialmente un grupo metilo en la  
posición 4. También se prefieren los compuestos de fórmula  
(I) donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo inferior, especialmente un  
grupo metilo y R es un grupo alquilo inferior, especialmente  
un grupo metilo, isopropilo o t-butilo, o un grupo ciclohexi-  
25 lo o hidroxietilo. Son compuestos individuales especialmente  
preferidos de esta invención los siguientes:

3-(2,4-dimetilfenil)-1,5-dimetil-tetrahydro-s-triazin-2 [1H]-  
tiona

30 3-(2,4-dimetilfenil)-1-metil-5-isopropil-tetrahydro-s-triazin-  
2 [1H]-tiona y

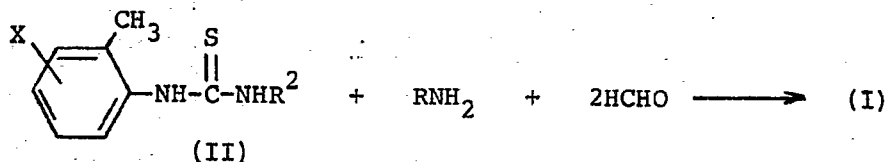
1 3-(2,4-dimetilfenil)-1-metil-5-t-butil-tetrahidro-s-triazin-  
2 [1H]-tiona.

Los compuestos de fórmula:



10 donde R<sup>1</sup> es alquilo; R es alquilo, cicloalquilo, alquénilo,  
alquinilo o hidroxialquilo; X es hidrógeno o halógeno; Y es  
hidrógeno, halógeno o alquilo y n es 1 o 2, están descritos  
en las patentes estadounidenses 3.505.057 y 3.505.323 como  
compuestos herbicidas, pero no se encuentra en estas patentes  
15 ninguna descripción de los compuestos de fórmula (I) anterior  
donde haya un grupo metilo en la posición 2 del grupo fenilo  
ni se describen tampoco los compuestos de fórmula (IA) con  
propiedades acaricidas o insecticidas.

20 Los compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es alquilo infe-  
rior pueden ser preparados a partir de una tiourea sustituf-  
da de fórmula (II) y una amina RNH<sub>2</sub> en presencia de formalde-  
hído, de acuerdo con la siguiente ecuación:



donde R y X son los definidos anteriormente y R<sup>2</sup> es alquilo inferior.

30 La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia  
de un disolvente orgánico acuoso, por ejemplo dioxano acuoso,

1 propanol acuoso, o etilenglicol acuoso y puede efectuarse  
convenientemente añadiendo la amina a un exceso de solución  
acuosa de formaldehído y después agregando la tiourea, prefe-  
5 riblemente como solución en un disolvente orgánico, v.g.  
dioxano. La reacción puede efectuarse a una temperatura com-  
prendida entre la ambiente y la de reflujo del disolvente y  
puede durar desde varias horas a varios días hasta completar  
se, de acuerdo con la naturaleza de las sustancias reaccio-  
nantes y la temperatura empleada. Hemos encontrado que la  
10 reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura  
de 45-50°C para evitar la descomposición y la formación de  
subproductos que algunas veces ocurre a temperaturas más  
altas y generalmente dura 2 o 3 días para llegar a ser prác-  
ticamente completa a esta temperatura. En otros casos, por  
15 ejemplo cuando R<sup>2</sup> y R son grupos alquilo inferior (v.g. gru-  
pos metilo), la reacción puede efectuarse ventajosamente a  
una temperatura más alta, por ejemplo calentando en un baño  
de vapor y en este caso la reacción es generalmente comple-  
ta dentro de 1,5 a 3 horas. En algunos casos, el producto  
20 cristaliza al enfriar la solución; de otra forma, el produc-  
to se aísla convenientemente por evaporación del disolvente  
o alternativamente agregando un gran exceso de agua para pre-  
cipitar el producto que se recoge por filtración o por extrac-  
ción en un disolvente orgánico, v.g. éter dietílico, y sepa-  
25 rando el disolvente. En cualquier caso, el producto crudo  
puede ser purificado de nuevo, si se desea, por técnicas  
convencionales, por ejemplo por recristalización o por cromatografía.  
Los compuestos de fórmula (I) donde R es un grupo  
alquilo inferior sustituido con un grupo alcanofloxi inferior  
30 también pueden ser preparados por acilación del correspondien

1 te compuesto sustituido con hidroxialquilo inferior, por  
ejemplo empleando el cloruro de ácido. Los compuestos de  
fórmula (I) donde R es un grupo alquilo inferior sustituido  
5 con un grupo carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi o carbamoiloxi o  
tiocarbamoiloxi N-sustituídos, pueden prepararse analógamen-  
te a partir del correspondiente compuesto sustituido con hi-  
droxialquilo inferior empleando isocianato o isotiocianato  
potásico o un isocianato o isotiocianato de alquilo inferior,  
10 cicloalquilo o arilo apropiado, respectivamente. Los compues-  
tos de fórmula (I) donde R es un grupo alquilo inferior sus-  
tituido con un grupo aril-sulfonilo también deben prepa-  
rarse por sulfonilación del correspondiente compuesto hidro-  
xialquílico inferior, por ejemplo empleando un cloruro de  
sulfonilo.

15 Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^1$  es un grupo hi-  
droximetilo pueden ser preparados a partir del compuesto de  
fórmula (I) donde  $R^1$  es hidrógeno, preparado como se ha in-  
dicado anteriormente, empleando una tiourea de fórmula (II)  
cuando  $R^2$  es hidrógeno. Así, la reacción con formaldehido pro-  
duce el compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  es un grupo hidro-  
20 ximetilo.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fór-  
mula (I) pueden prepararse por métodos convencionales, por  
ejemplo mezclando una solución de la base libre en un disol-  
vente adecuado, v.g. éter dietílico, con una solución del  
25 ácido apropiado, v.g. ácido clorhídrico, en un disolvente  
adecuado, v.g. éter dietílico, y recuperando la sal como pre-  
cipitado.

30 Las tioureas de partida de fórmula (II) son compuestos  
conocidos o pueden prepararse fácilmente por reacciones con-

1 vencionales. Por ejemplo, la preparación del compuesto de  
fórmula (II) donde  $R^2$  y X son cada uno de ellos un grupo me-  
tilo está descrita en J.Chem.Soc., (1929), 945. Otros com-  
5 puestos de fórmula (II) pueden ser preparados de manera si-  
milar por reacción de un derivado de anilina apropiadamente  
sustituída en el anillo con un isotiocianato de alquilo. Si  
se desea, no es necesario aislar la tiourea de partida sino  
que puede tratarse directamente la mezcla de reacción cruda  
10 con formaldehído y la amina de fórmula  $RNH_2$  para dar el pro-  
ducto final de fórmula (I) en una sola etapa.

Las aminas de fórmula  $RNH_2$  son todas ellas compuestos  
fácilmente asequibles.

15 Los compuestos de fórmula (I) presentan actividad acaricida,  
especialmente contra todas las fases del ciclo vi-  
tal, incluidas las garrapatas hembra grávidas, de las garra-  
patas del ganado Boophilus microplus, Haemaphysalis longicornis,  
Rhipicephalus appendiculatus y Boophilus decoloratus.

20 En un ensayo, se utilizan para cada compuesto acaricida  
cinco garrapatas hembras adultas Boophilus microplus, total-  
mente atracadas, recién recogidas, Utilizando una micropipeta,  
se aplica a la superficie dorsal de cada una de las garra-  
patas 10 microlitros de una solución que contiene 10 microgra-  
mos del compuesto acaricida en etanol o acetona. Las garra-  
patas tratadas se colocan en viales de vidrio de 1" x 2" (2,5 x  
25 5 cm) tarados, se pesan y se mantienen a 26°C y 80 % de hume-  
dad relativa en cajas de plástico durante 2 semanas. Después  
se sacan las garrapatas de los viales y estos últimos se pe-  
san para obtener el peso de los huevos depositados por las  
garrapatas. Cualquier reducción en la postura de huevos de  
30 las garrapatas tratadas se calcula como porcentaje de los hue

1 vos puestos por las garrapatas de control tratadas.

5 Se devuelven los huevos a la incubadora durante 3 semanas más, al cabo de las cuales se estima el porcentaje de huevos que se abren. El porcentaje del efecto se calcula como reducción global de la reproducción anticipada de las garrapatas utilizando el peso de los huevos puestos y el porcentaje de huevos que se abren. El ensayo puede ser repetido utilizando cantidades menores del compuesto acaricida.

10 En otro ensayo, se distribuyen uniformemente, con una pipeta, 0,5 ml de una solución que contiene 0,5 mg del compuesto acaricida en etanol o acetona sobre un papel de filtro Whatman n° 1, de 8 cm x 6,25 cm (50 cm<sup>2</sup>) para dar una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. El papel tratado se deja secar a la temperatura ambiente, se dobla con la superficie tratada en el interior y los dos bordes más cortos se cierran con una grapadora. La envoltura de extremos abiertos se coloca en un tarro Kilner de 1 libra (454 g) que contiene algodón en rama húmedo en un platillo de plástico y se mantiene en una incubadora a 26°C durante 24 horas. Se colocan en la envoltura, utilizando una espátula pequeña, de 20 a 50 larvas de Boophilus microplus, que han salido del huevo de 8 a 14 días antes. Después se dobla hacia adentro el extremo abierto para formar un paquete cerrado. El papel tratado que contiene las larvas se devuelve al tarro Kilner y se mantiene durante 25 48 horas más en la incubadora. De forma similar se colocan 20-50 larvas en una envoltura de papel sin tratar para actuar como controles. Al cabo del periodo de ensayo de 48 horas se determina la mortalidad y se registra como porcentaje después de corregir la mortalidad entre las garrapatas de control no tratadas. 30

1 El ensayo puede ser repetido utilizando cantidades menores del compuesto acaricida.

5 Además de los porcentajes de eficacia, también pueden obtenerse los valores de la  $DE_{50}$  a partir de medidas de respuesta a la dosis utilizando cualquiera de los ensayos antes descritos.

La actividad contra las ninfas de Haemaphysalis longicornis puede medirse de forma similar al ensayo de las larvas antes descrito.

10 La actividad de algunos de los compuestos de los ejemplos detallados más adelante contra la garrapata Boophilus microplus está indicada en la siguiente tabla:

TABLA I

Actividad acaricida frente a Boophilus microplus adulto

(Aplicación tópica)

<u>Ejemplo n°</u>	<u>% de efecto a 10 µg</u>
1	100
2	99
3	100
20 4	100
5	100
6	100
7	99
8	68
25 9	86
10	100
11	100
12	95
13	58
30 14	100

1

TABLA I (continuación)

<u>Ejemplo n°</u>	<u>% de efecto a 10 µg</u>
15	28
16	78
5 17	93
18	94
19	74
20	63
21	47
10 22	100
23	89
24	10
25	49
26	25
15 27	100
28	80
29	35

10

15

20

25

30

Por lo tanto, la invención también proporciona una composición acaricida que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) junto con un diluyente o vehículo. El diluyente o vehículo puede ser un sólido o un líquido, opcionalmente junto con un agente antioxidante, dispersante, emulgente o humectante. Las composiciones de la invención incluyen no solo las composiciones en forma adecuada para su aplicación sino también las composiciones primarias concentradas que pueden ser suministradas al usuario y que tienen que ser diluidas con una cantidad adecuada de agua o de otro diluyente antes de su aplicación. Las composiciones típicas de la invención incluyen, por ejemplo, polvos para espolvoreo, polvos dispersables, soluciones, dispersio-

1 nes, emulsiones y concentrados emulsionables.

5 Puede prepararse un polvo fino mezclando la cantidad apropiada 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 nuez, gel de sílice, alúmina hidratada o silicato cálcico. Como método alternativo de preparación, el diluyente o vehículo se mezcla con una solución del compuesto activo en un disolvente orgánico volátil como tolueno, siendo posteriormente separado el disolvente por evaporación. Típicamente, el compuesto activo se encontrará en el polvo fino en una proporción de 0,25 a 4 % en peso aproximadamente.

15 Los polvos dispersables de especial interés para las aplicaciones por atomización pueden prepararse agregando un agente dispersante adecuado al compuesto activo o un polvo fino que contenga el compuesto activo, de manera que al mezclar el polvo con agua se forme una dispersión acuosa estable del compuesto activo. Los polvos dispersables contienen preferiblemente alrededor de 25 a 75 % en peso del compuesto activo.

20 Los concentrados emulsionables están constituidos por una solución del compuesto activo en un disolvente orgánico no tóxico, esencialmente no miscible con agua, que contiene un agente emulsionante. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, tolueno, xileno, aceite de petróleo y naftalenos alquilados. Preferiblemente, el concentrado contendrá de 25 5 a 75 g del compuesto activo por 100 ml de solución. Los concentrados pueden diluirse con agua antes de usarlos para dar una concentración típica del compuesto activo en el medio acuoso de por ejemplo alrededor de 0,01 a 0,1 % en peso/volu-

1 men (g/100 ml) o aproximadamente 100 a 1000 ppm. Los disol-  
ventes volátiles, por ejemplo tolueno y xileno, se evaporan  
después de la pulverización dejando un depósito del ingredien-  
te activo. La pulverización o baño preparado es generalmente  
5 una emulsión.

Las composiciones de la invención pueden ser aplicadas  
al suelo, por ejemplo alrededor de las vaquerías, con objeto  
de combatir las garrapatas del ganado. Sin embargo, es prefe-  
rible tratar los propios animales rociándolos o pasándolos  
10 a través de baños de animales.

Por lo tanto, esta invención también proporciona un  
método de protección de los animales, especialmente el ganado  
vacuno, contra los acáridos, especialmente las garrapatas del  
ganado, cuyo método consiste en tratar externamente el ani-  
15 mal con una cantidad acaricida de un compuesto de fórmula (I)  
o de una composición acaricida como las definidas anterior-  
mente.

Las composiciones de la invención también pueden conte-  
ner un pesticida, un fungicida, otro acaricida o similares.

20 La invención es ilustrada mediante los siguientes  
ejemplos.

#### EJEMPLO 1

Se añaden gota a gota y agitando 0,88 g (12 milimoles)  
de t-butilamina a 20 ml de una solución enfriada de formalde-  
25 hido acuoso al 37 %. Al cabo de 15 minutos se añade una solu-  
ción caliente de 1,94 g (10 milimoles) de N-2,4-dimetilfenil-  
N'-metiltiourea en 5 ml de dioxano y la mezcla se calienta  
hasta 25-50°C durante 48 horas. El disolvente se separa por  
evaporación a presión reducida para dar un aceite que se la-  
30 va con agua y después se extrae dos veces con 50 ml cada vez

1 de cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se secan  
sobre sulfato magnésico y se evaporan. El residuo se recoge  
en 20 ml de éter dietílico y se enfría para dar un precipita-  
do cristalino que se recoge por filtración, se lava con un  
5 poco de hexano frío y se seca a vacío para dar 1,35 g (46 %) de 5-t-butil-1-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-tetrahidro-s-triazin-  
2 [1H]-tiona como sólido cristalino blanco, p.f. 111-112°C.

Análisis para  $C_{16}H_{25}N_3S$ :

Encontrado : C, 66,4; H, 9,0; N, 14,6 %

10 Calculado : C, 66,0; H, 8,6; N, 14,4 %

m/e encontrado 291; requerido 291.

#### EJEMPLO 2

Una solución de 121 g de 2,4-xilidina (pureza 90 %) en  
195 ml de etilenglicol se agrega a lo largo de 5 minutos a  
15 una mezcla de 73 g de isotiocianato de metilo en 195 ml de  
etilenglicol y la mezcla se agita y calienta en un baño de  
vapor durante media hora. Después se añaden a lo largo de 5  
minutos 330 ml de una solución acuosa de formaldehído al  
37 %, seguido de 230 ml de una solución acuosa de metilamina  
20 al 25 % en peso/volumen y la mezcla de reacción se agita de  
nuevo y se calienta en un baño de vapor durante hora y media  
más. La solución transparente resultante se deja enfriar a la  
temperatura ambiente con agitación, y el precipitado cristali-  
no resultante se recoge por filtración, se lava con agua y  
25 se seca. Por recristalización de cloroformo/hexano se obtie-  
nen 200 g (rendimiento 87 %) de 1-(2,4-dimetilfenil)-3,5-di-  
metil-tetrahidro-s-triazin-2 [1H]-tiona, p.f. 107-108°C.

Análisis para  $C_{13}H_{19}N_3S$ :

Encontrado: C, 62,7; H, 7,7; N, 17,0 %

30 Calculado : C, 62,3; H, 7,6; N, 16,9 %.

1

m/e encontrado 249; requerido 249.

EJEMPLOS 3 a 20

5

Las siguientes tetrahidro-s-triazin-2 [1H]-tionas se preparan por el método general del Ejemplo 1 a partir de la tiourea y la amina apropiadas.

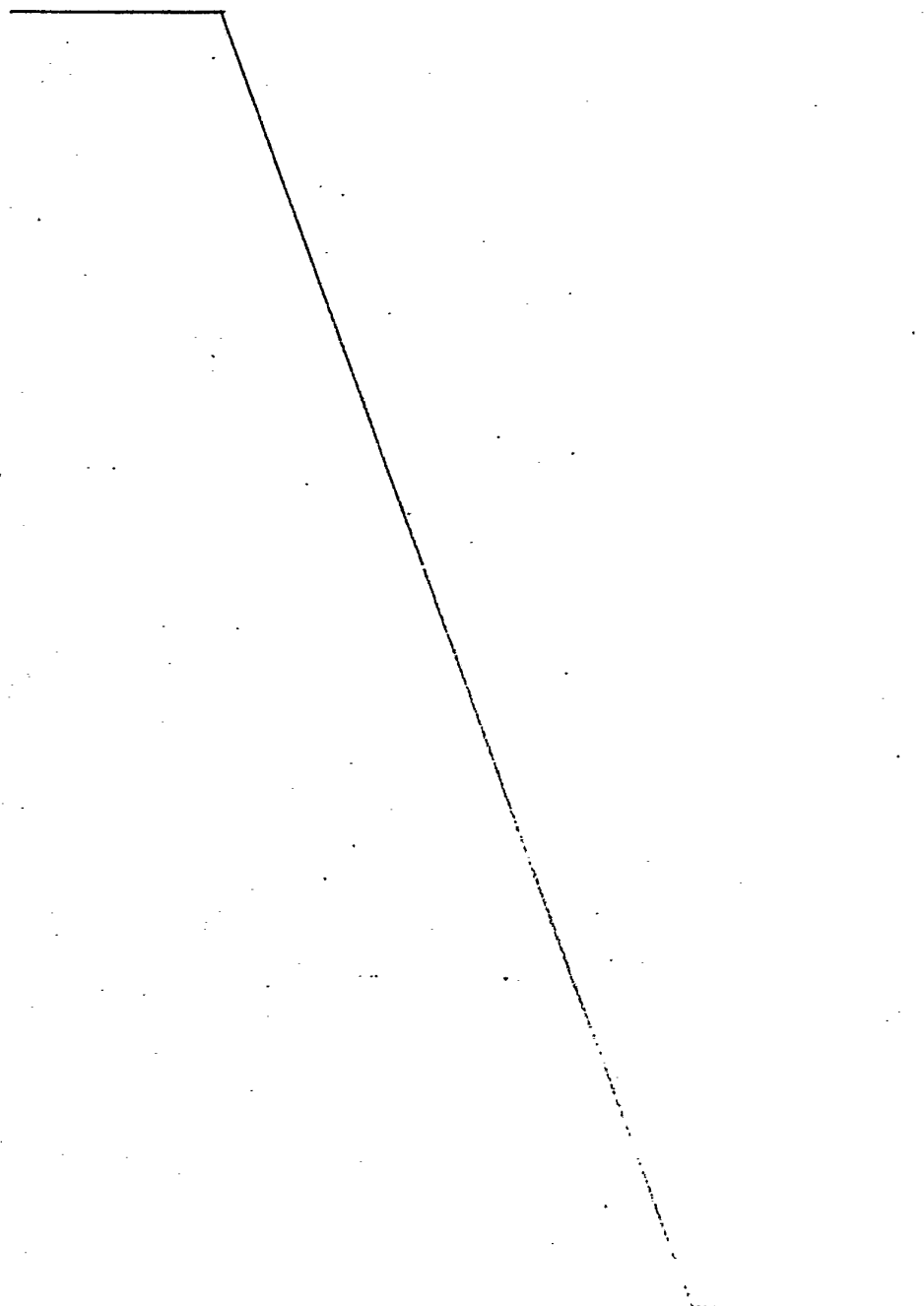
10

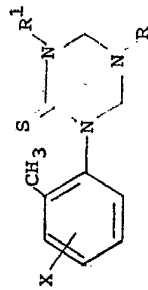
15

20

25

30





Ej. n°	R <sup>1</sup>	R	X	P.f. °C	Análisis, % (teórico entre paréntesis)		
					C	H	N
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	4-CH <sub>3</sub>	101-2	60,1 (60,2)	7,55 7,5	14,9 15,1
4	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	113-4	64,8 (65,0)	8,3 8,3	15,1 15,2
5	CH <sub>3</sub>		4-CH <sub>3</sub>	100-1	68,1 (68,1)	8,6 8,5	13,4 13,3
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite	63,1 (63,9)	8,1 8,0	15,3 16,0
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	76-7	65,6 (65,4)	7,9 7,6	15,0 15,3
8	CH <sub>3</sub>		4-CH <sub>3</sub>	124-5	70,4 (70,1)	7,4 7,1	13,2 12,9
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	78-9	63,6 (63,9)	8,0 8,0	15,9 16,0
10	CH <sub>3</sub>		4-CH <sub>3</sub>	vidrio	70,5 (70,8)	7,3 7,4	12,7 12,4
11	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite	66,0 (65,6)	8,6 9,1	14,4 14,4
12	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	120-1	60,8 (61,2)	7,5 7,3	18,1 17,9
13	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	186-7	62,4 (62,6)	7,8 7,7	16,9 16,9

1

5

10

15

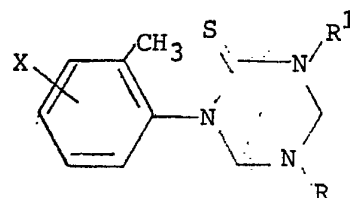
20

25

30

1

5



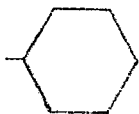
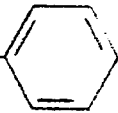
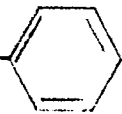
10

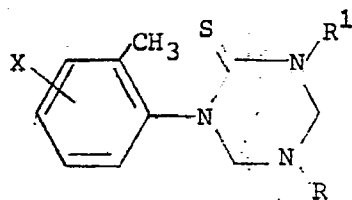
15

20

25

30

Ej. n°	R <sup>1</sup>	R	X	p.f.
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	4-CH <sub>3</sub>	101-2
4	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	113-4
5	CH <sub>3</sub>		4-CH <sub>3</sub>	100-1
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	76-7
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	4-CH <sub>3</sub>	124-5
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	78-9
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	4-CH <sub>3</sub>	vidrio
11	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite
12	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	120-1
13	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	186-7



R	X	p.f. °C	Análisis, % (teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
	4-CH <sub>3</sub>	101-2	60,1 (60,2)	7,55 7,5	14,9 15,1)
	4-CH <sub>3</sub>	113-4	64,8 (65,0)	8,3 8,3	15,1 15,2)
	4-CH <sub>3</sub>	100-1	68,1 (68,1)	8,6 8,5	13,4 13,3)
	4-CH <sub>3</sub>	aceite	63,1 (63,9)	8,1 8,0	15,3 16,0)
	4-CH <sub>3</sub>	76-7	65,6 (65,4)	7,9 7,6	15,0 15,3)
	4-CH <sub>3</sub>	124-5	70,4 (70,1)	7,4 7,1	13,2 12,9)
	4-CH <sub>3</sub>	78-9	63,6 (63,9)	8,0 8,0	15,9 16,0)
	4-CH <sub>3</sub>	vidrio	70,5 (70,8)	7,3 7,4	12,7 12,4)
	4-CH <sub>3</sub>	aceite	66,0 (65,6)	8,6 9,1	14,4 14,4)
	H	120-1	60,8 (61,2)	7,5 7,3	18,1 17,9)
	3-CH <sub>3</sub>	186-7	62,4 (62,6)	7,8 7,7	16,9 16,9)

Ej. n°	R <sup>1</sup>	R	X	p.f. °C	Análisis, % (teórico entre paréntesis)		
					C	H	N
14	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	121-2	62,7 (62,6)	7,9 7,7	17,1 16,9)
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite	71,5 (71,5)	10,4 10,2	10,7 10,4)
16	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite	70,25 (70,4)	10,0 9,9	11,6 11,2)
17	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite	71,4 (71,2)	8,6 8,9	11,3 11,3)
18	CH <sub>3</sub>	adamantilo	4-CH <sub>3</sub>	151-2	67,6 (67,7)	9,5 9,1	13,2 13,2)
19	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite	60,6 (61,4)	7,7 7,8	13,0 14,3)
20	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	4-CH <sub>3</sub>	110-115			

m/e = 277

1

5

10

15

20

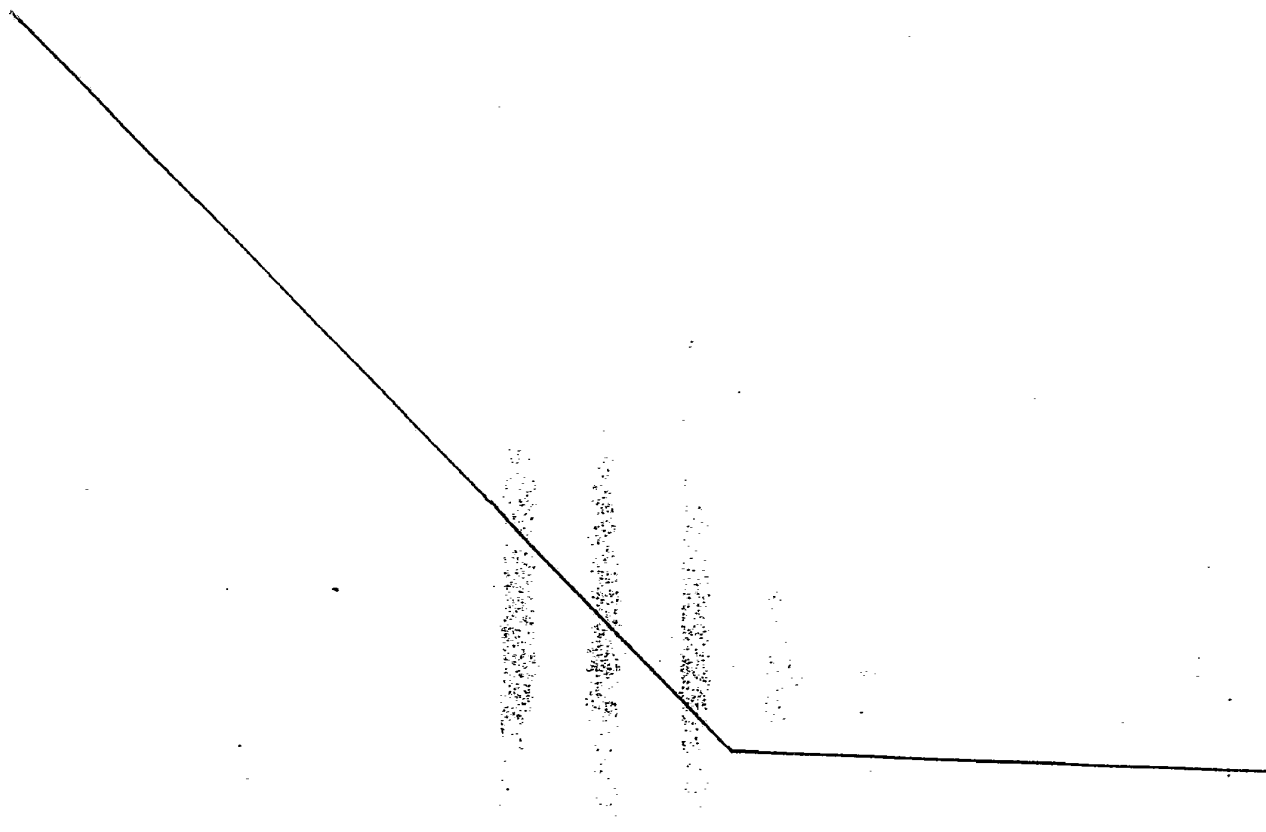
25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Ej. n°	R <sup>1</sup>	R	X	p.f. °
14	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	121-2
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite
16	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite
17	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	aceite
18	CH <sub>3</sub>	adamantilo	4-CH <sub>3</sub>	151-2
19	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub>	aceite
20	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	4-CH <sub>3</sub>	110-115

X	p.f. °C	Análisis, % (teórico entre paréntesis)		
		C	H	N
6-CH <sub>3</sub>	121-2	62,7 (62,6)	7,9 7,7	17,1 16,9)
4-CH <sub>3</sub>	aceite		m/e = 277	
4-CH <sub>3</sub>	aceite	71,5 (71,5)	10,4 10,2	10,7 10,4)
4-CH <sub>3</sub>	aceite	70,25 (70,4)	10,0 9,9	11,6 11,2)
4-CH <sub>3</sub>	151-2	71,4 (71,2)	8,6 8,9	11,3 11,3)
4-CH <sub>2</sub>	aceite	67,6 (67,7)	9,5 9,1	13,2 13,2)
4-CH <sub>3</sub>	110-115	60,6 (61,4)	7,7 7,8	13,0 14,3)



INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
 LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA

EJEMPLO 21

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Se añaden 4,86 g de formaldehído (solución al 37 %, 30 milimoles) a una solución de 4,5 g (24 milimoles) de 2,4-dimetilfenil-tiourea en 40 ml de dimetilformamida y la solución se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Se añaden gota a gota y agitando 3,72 g (30 milimoles) de metilamina y la mezcla se calienta a reflujo a 100°C durante 4 horas. Se enfría la solución y el disolvente se separa a vacío para dar un aceite. Este se diluye con éter dietílico y se refrigera para dar 1-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-tetrahydro-s-triazin-2 [1H]-tiona como sólido cristalino blanco que se recoge, se lava con un poco de éter dietílico frío y se seca (4,5 g, 77 %), p.f. 140-143°C.

Se disuelven 1,18 g (5 milimoles) del producto en 5 ml de dioxano mientras se calienta; se enfría la solución a la temperatura ambiente y se añaden 0,41 g de solución de formaldehído al 37 % (5 milimoles). La solución se mantiene a 45°C durante 6 semanas. Después se separa el disolvente a vacío y el producto se lava con agua, se disuelve en diclorometano, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente para dar un aceite transparente que solidifica al agitar con 50 ml de éter dietílico. El producto se recristaliza de una mezcla de hexano y diclorometano para dar 0,40 g (30 %) de 1-(2,4-dimetilfenil)-3-hidroximetil-5-metil-tetrahydro-s-triazin-2 [1H]-tiona como sólido cristalino blanco, p.f. 121-122°C.

Análisis para  $C_{13}H_{19}N_3OS$ :

Encontrado: C, 58,5; H, 7,1; N, 15,65 %

Calculado : C, 58,9; H, 7,2; N, 15,85 %.

EJEMPLO 22

1 Se añaden gota a gota y agitando 0,168 g (1,5 milimo-  
les) de cloruro de acetilo a una solución enfriada de 0,60 g  
(1 milimol) de 1-(2,4-dimetilfenil)-5-(2-hidroxietil)-3-me-  
5 tiltetrahidro-s-triazin-2 [1H]-tiona en 45 ml de tolueno seco  
conteniendo 0,3 g (3 milimoles) de trietilamina. Al cabo  
de 10 minutos la solución se deja calentar a la temperatura  
ambiente y se continúa agitando durante 3 horas más. Se fil-  
tra la solución y se separa el disolvente a vacío. El produc-  
to se cromatografía en una columna de sílice eluyendo con  
10 diclorometano que contiene metanol al 2 % para dar un aceite.  
Por trituración con éter dietílico se obtienen 0,24 g (35 %)  
de 5-(2-acetoxietil)-1-(2,4-dimetilfenil)-3-metiltetrahidro-  
s-triazin-2 [1H]-tiona, p.f. 80-83°C.

15 Análisis para  $C_{16}H_{23}N_3O_2S$ :

Encontrado: C, 59,7; H, 7,3; N, 12,95 %

Calculado : C, 59,8; H, 7,2; N, 13,1 %

EJEMPLO 23

20 Se sigue el método del Ejemplo 22 empleando cloruro  
de pivaloilo para dar 1-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-5-(2-pi-  
valoiloxietil)-tetrahidro-s-triazin-2 [1H]-tiona en forma de  
aceite.

Análisis para  $C_{19}H_{29}N_3O_2S$ :

Encontrado: C, 62,35; H, 8,1; N, 10,9 %

25 Calculado : C, 62,8 ; H, 8,0; N, 11,6 %

EJEMPLO 24

30 Se añade lentamente una solución de 3,0 g de cloruro  
de p-toluensulfonilo en 5 ml de piridina a una solución agi-  
tada y enfriada de 1,5 g (1,8 milimoles) de 1-(2,4-dimetil-  
fenil)-5-(2-hidroxietil)-3-metil-tetrahidro-s-triazin-2 [1H]-

1 tiona en 10 ml de piridina. Se continúa agitando durante 10  
minutos más y después la solución se deja en reposo durante  
la noche a 3°C. La solución se vierte en 400 ml de agua con  
hielo y el producto se extrae dos veces con 100 ml de éter  
5 cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan con ácido  
clorhídrico diluído y con agua y se secan. Se separa el  
disolvente y la goma residual se recoge en acetato de etilo.  
Se enfría la solución y se añade lentamente éter de petróleo  
(p.e. 40-60°C) para dar 1-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-5-(p-  
10 toluensulfoniloxietil)-tetrahydro-s-triazin-2 [1H]-tiona como  
sólido blanco, p.f. 82-85°C.

Análisis para  $C_{21}H_{27}N_3S_2O_3$ :

Encontrado: C, 58,4; H, 6,3; N, 9,6 %

Calculado : C, 58,2; H, 6,2; N, 9,7 %.

15 EJEMPLO 25

Se añaden 3,6 g (4 milimoles) de formaldehído acuoso  
a una suspensión de 1,94 g (2 milimoles) de N-2,4-dimetilfe-  
nil-N'-metil-tiourea en 500 ml de etilenglicol, seguido de  
lenta adición de una solución de 1,76 g (2 milimoles) de  
20 N,N-dimetil-etilendiamina en una pequeña cantidad de etileng-  
licol. La mezcla se calienta durante una hora a 80-90°C  
y después se enfría y se vierte en agua. El producto se ex-  
trae en éter y la capa etérea se separa, se lava con agua,  
se seca y se evapora. El producto crudo se cromatografía en  
25 una columna de sílice eluyendo con diclorometano que contie-  
ne 3 % de metanol para dar un aceite que solidifica al tritu-  
rarlo con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) obteniéndose 0,6 g  
(20 %) de 1-(2,4-dimetilfenil)-3-metil-5-dimetilaminoetil-te-  
trahidro-s-triazin-2 [1H]-tiona, p.f.65-70°C.

30 Análisis para  $C_{16}H_{26}N_4S$ :

1 Encontrado: C, 62,25; H, 8,6; N, 17,8 %

Calculado : C, 62,7 ; H, 8,5; N, 18,3 %

EJEMPLO 26

5 Una solución de cloruro de hidrógeno en éter se agrega a una solución etérea de 1-(2,4-dimetilfenil)-3,5-dimetil-tetrahidro-s-triazin-2 [H]-tiona. La mezcla se deja en reposo en frío durante una hora y el hidrocioruro precipitado se recoge, se lava con un poco de éter frío y se seca, p.f. 164-165°C.

10 Análisis para  $C_{13}H_{19}N_3S.HCl$ :

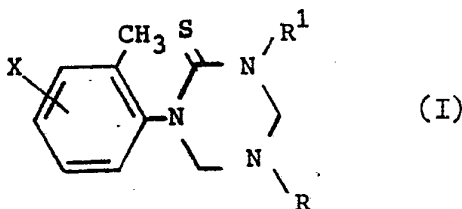
Encontrado: C, 54,45; H, 7,6; N, 15,2; Cl, 12,6 %

Calculado : C, 54,6 ; H, 7,0; N, 14,7; Cl, 12,4 %

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento de preparación de tetrahidro-s-triazin-tionas, acaricidas de fórmula:



donde

25 R es un grupo alquilo, cicloalquilo, adamantilo, alqueno inferior o alquinilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido donde el sustituyente es hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, N-(alquilo inferior)carbamoiloxi, N-cicloalquil-carbamoiloxi, N-aryl-carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, N-(alquilo inferior)-tiocar-

30

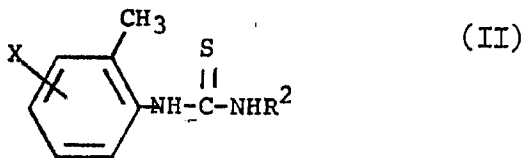
1 bamoiloxi, N-cicloalquil-tiocarbamoiloxi, N-aril-tiocarba-  
moiloxi, aril-sulfoniloxi, mono(alquil inferior)amino, di  
(alquil inferior)amino o arilo;

$R^1$  es un grupo alquilo inferior y

5 X es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior  
y sus sales de adición de ácido;

cuyo procedimiento consiste en a) hacer reaccionar una  
tiourea de fórmula:

10



15

donde  $R^2$  es hidrógeno o alquilo inferior y X es el defini-  
do anteriormente, con una amina de fórmula  $RNH_2$ , donde R  
es el definido anteriormente, en presencia de formaldehido;

b) opcionalmente cuando R es un grupo hidroxialquilo infe-  
rior acilar o sulfonilar el producto obtenido en la etapa  
a); y, si se desea, formar la sal de adición de ácido de  
20 los productos obtenidos.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que  
se lleva a cabo en un disolvente orgánico acuoso a una tem-  
peratura de 45 a 100°C.

25

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1  
a 2, donde X es un grupo alquilo inferior.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3,  
donde X es un grupo metilo en la posición 4.

30

5. Un procedimiento según cualquiera de las prece-  
dentes reivindicaciones, donde  $R^1$  es un grupo metilo.

1

6. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde R es un grupo alquilo inferior.

5

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde R es un grupo metilo, isopropilo o t-butilo.

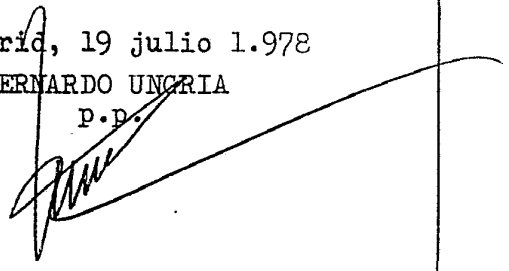
10

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TETRAHIDRO-S-TRIAZIN-  
TIONAS ACARICIDAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintidos páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 19 julio 1.978  
BERNARDO UNCRIA  
P.D.



20

25

30