

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

NUMERO	474.486
FECHA DE PRESENTACION	24 OCTUBRE 1978

AI

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
751.932 839.159	17 Diciembre 1976 3 Octubre 1977	U.S.A. "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	: ADIN	464.976

64 TITULO DE LA INVENCION

"Método de preparar una composición envasada repelente de artrópodos"

71 SOLICITANTE (S)

ROHM AND HAAS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Independence Mall West, Filadelfia, U.S.A.

72 INVENTOR (ES)

Joel Robert Smolanoff

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suffol

U.S. Serials 839.159 and 751.932 - Case 75-131A (division.)
EX-GB-II

POOR
QUALITY

P A T E N T E D E I N V E N C I O N .

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de ROHM AND HAAS COMPANY, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en Independence Mall West, Filadelfia, U.S.A., por "Método de preparar una composición envasada repelente de artrópodos", con prioridad de las solicitudes norteamericanas 751.932 y 839.159 de fechas 17 Diciembre 1976 y 3 Octubre 1977, respectivamente. - - - -
- 5.

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. Esta invención se refiere a un método de preparar una composición envasada repelente de artrópodos. - - - - -

15. La investigación sobre repelentes de insectos que tengan al mismo tiempo una excelente repelencia, una elevada actividad residual y substancialmente atoxicidad se mantiene constante debido a que se reconoce la eventual toxicidad, respecto a los animales o al hombre, de muchos insecticidas conocidos. Dado que los repelentes de larga perduración evitan estos problemas de los insecticidas y debido a que proporcionan esencialmente los mismos resultados, existe una gran

5. $-C(=Y)NR^4R^5$, en que Y es O ó S y (a) R^4 es hidrógeno y R^5 es alquilo, cicloalquilalquenilo, alcóxicarbonilo o alcóxicarbonilalquilo ó Y (b) R^4 y R^5 están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados, un grupo heterocíclico, X es alquilo, alcoxí, alcóxicarbonilalquilo o ciano, m es 0 o un entero igual a 1 ó 2 y n y n' son enteros iguales a 1 ó 2; - -

10. (2) Un compuesto como el definido antes en (1) modificado en que el anillo heterocíclico ilustrado en la fórmula I contiene un doble enlace pero con la exclusión de los compuestos en los cuales, en el anillo que contiene nitrógeno ilustrado en la fórmula I, existe un doble enlace carbono-nitrógeno, n y n' son ambos 1 y R^1 y R^2 están unidos para formar, conjuntamente con el átomo de carbono fijado, un residuo 5,5-dimetilciclopentílico; o - - - - -

15.

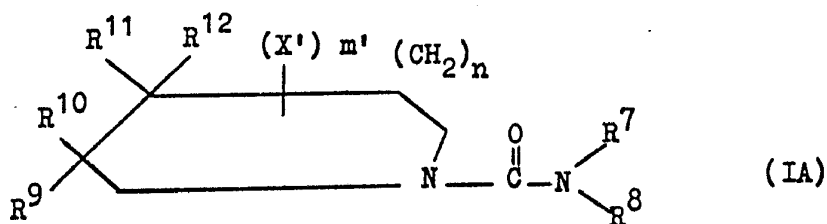
(3) Una sal de adición de ácido o una sal de amonio cuaternario de un compuesto como el definido antes en (1) ó (2), - - - - -

20. con las condiciones de que (A), cuando el anillo ilustrado en la fórmula I está saturado, (a) X es alcóxicarbonilalquilo y m es por lo menos uno ó (b) R^3 es hidroxialquilo (C_1-C_5) o el grupo $-C(=Y)NR^4R^5$, y de que (B) cuando R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, R^3 es el grupo



- (ii) la etapa adicional de cargar un receptáculo con la composición definida en la etapa (i) o formar un envase alrededor de una cantidad predeterminada de la composición. - - - - -
- 5.

- Particularmente la invención provee un método como el definido, caracterizado porque dicho repelente es un compuesto como el definido en (1) ó (2), en el que, en la fórmula I, R^1 es hidrógeno, alquilo o alquenilo, R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo mononuclear ó R^1 y R^2 están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de carbono al que están fijados, un residuo cicloalquílico o cicloalcoxi o un residuo cicloalquílico puenteado con un grupo metileno, R^3 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo (C_1-C_5), alcóxicarbonilo o el grupo $-C(=Y)NR^4R^5$ en que Y es O ó S y (a) R^4 es hidrógeno y R^5 es alquilo, alquenilo o alcóxicarbonilo o (b) R^4 y R^5 están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados, un grupo heterocíclico, X es alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilalquilo o ciano, m es 0 ó un entero igual a 1 ó 2 y n y n' son enteros iguales a 1 ó 2, o dicho repelente es un compuesto de la fórmula: - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.



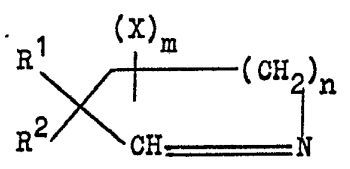
- en la que (a) R^7 es hidrógeno y R^8 es alquilo (C_1-C_5) o alcoxycarbonilalquilo (C_3-C_{11}) o (b) R^7 y R^8 son grupos alquile-
no, que están unidos para formar, conjuntamente con el átomo
de nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico
5. de 5 ó 6 miembros, X' es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) o alcoxycarbonilalquilo (C_3-C_{11}), R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son hidrógeno o los dos miembros de uno de los pares R^9/R^{10} y R^{11}/R^{12} están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de carbono al que están fijados, un anillo cicloalquílico de 5 a 11 átomos nucleares, n es 1 ó 2 y m' es 0, 1 ó 2 ó dicho repelente es un compuesto como los definidos antes modificados en que el anillo heterocíclico ilustrado en la fórmula IA contiene un doble enlace, estando ausente el grupo $C(=O)NR^7R^8$ cuando existe un doble enlace carbono-nitrógeno en el anillo ilustrado en la fórmula IA, conteniendo un grupo $-C(O)NR^7R^8$. - -
- 10.
- 15.

Según un aspecto preferido dicho repelente es un compuesto como el definido, en que R^3 es distinto de hidroxialquilo (C_1-C_5), R^2 es sólo hidrógeno cuando R^3 es el grupo $-CONH$ -alquilo y n' es 1. - - - - -

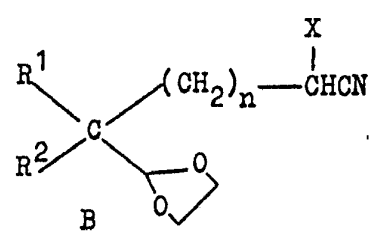
20. Según otro aspecto preferido, dicho compuesto es 2-azaspiro-(5,5)-undeciltetrametilenurea, 3-azaspiro-(5,5)-undeciltetrametilenurea, 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilpentametilenurea, 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilcarboetoximetilurea, 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eniltetrametilenurea, 2-metilpiperidinil-N-n-butilurea, 2,6-dimetilpiperidil-N-carbo-n-butoximetilurea, 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilalilurea, 2-hi-
- 25.

droxietyl-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno ó 1-ciano-2-(2'-hidroxietyl)-7-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-8-eno. - - - - -

Los compuestos aplicados según esta invención se preparan de varias formas que dependen del tamaño del anillo o del sustituyente deseado. Los compuestos tales como los
5. que tienen la fórmula: - - - - -



en la que R¹, R², X, m y n son como se ha definido anteriormente, se preparan tratando un compuesto de la fórmula: - -

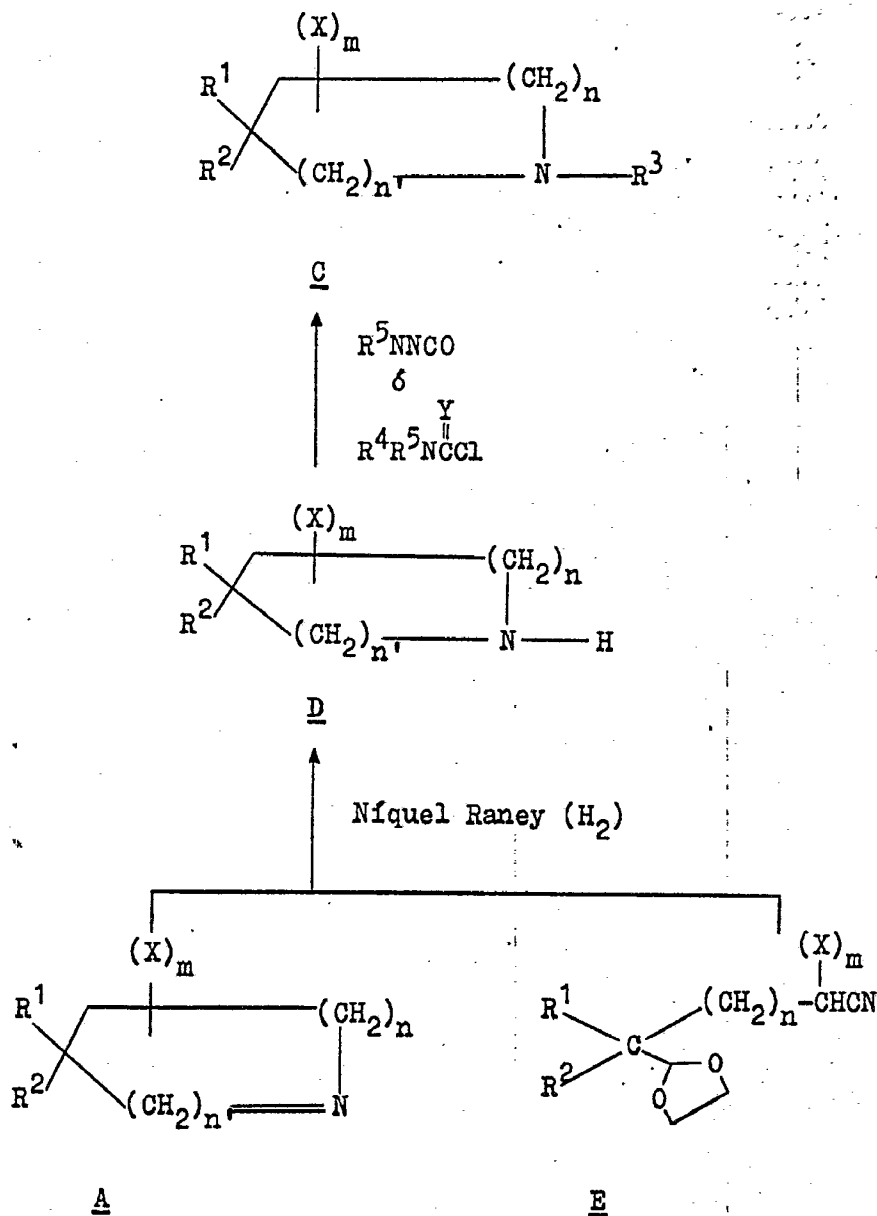


10. con un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de litio-aluminio y similares. Puede emplearse cualquier disolvente que sea inerte o substancialmente inerte con respecto a los reaccionantes, tales como éteres, incluyendo dietiléter, tetrahidrofurano y similares. La reacción puede conducirse a una temperatura del orden de unos 0° a unos 100°C durante un
15. período de tiempo de unos 15 minutos a unas 5 horas; sin embargo, la reacción se inicia en general a temperatura ambien

te y luego se lleva a la temperatura de reflujo del disolvente particular empleado. - - - - -

La preparación de los productos aplicados en esta invención y que tienen un sustituyente R^3 se ilustra por medio del siguiente esquema de reacción. - - - - -

5.

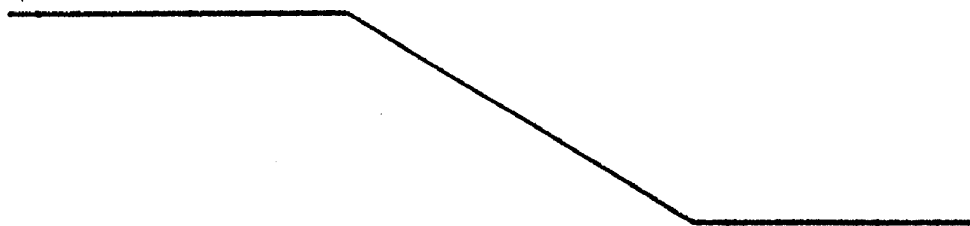


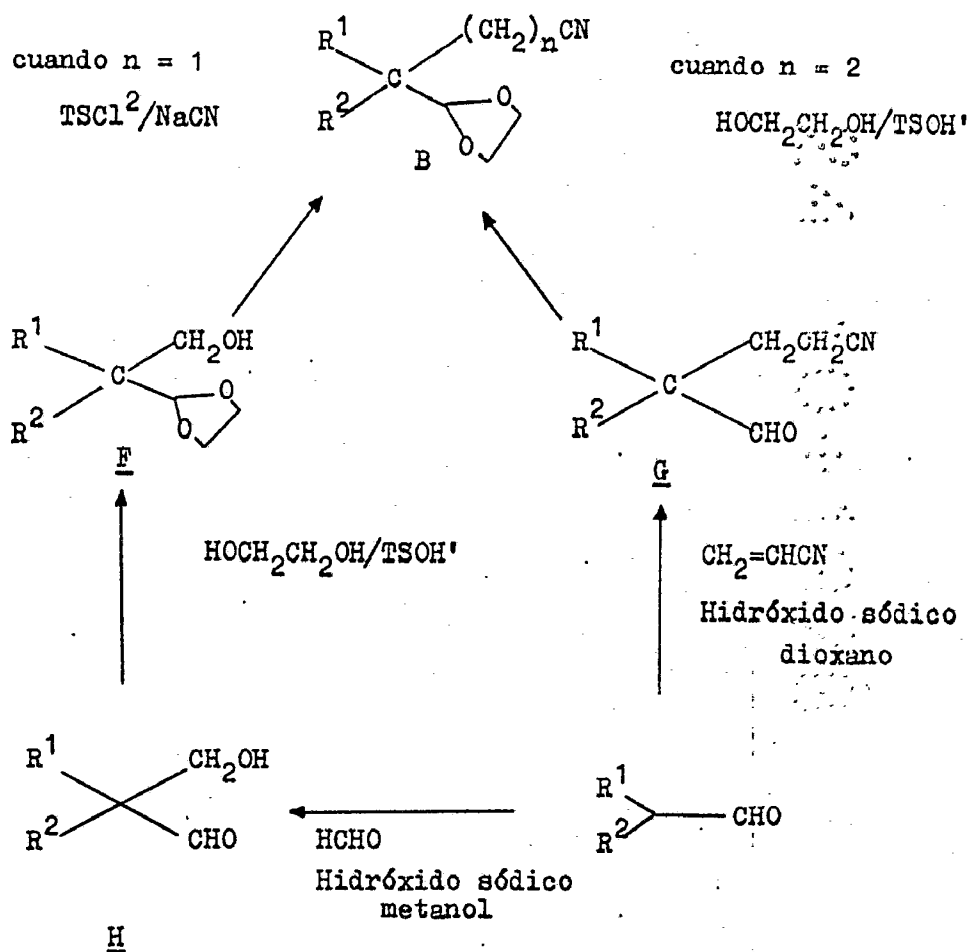
5. La reacción con un isocianato ($R^5N=C=O$) se conduce de manera general a una temperatura del orden de unos 0°C a unos 50°C, en un disolvente adecuadamente inerte, tal como benceno y similares. La reacción con el haluro de carbamóilo o con el haluro de tiocarbamóilo ($R^4R^5N^YCOCl$), en que R^4 , R^5 e Y son como se ha definido anteriormente, se realiza en general a una temperatura del orden de unos 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, en un disolvente adecuadamente inerte, tal como benceno y similares. - - - - -

10. La hidrogenación de los productos A y E en el anterior esquema de reacción con níquel Raney se realiza en un hidrogenador a unas 40-50 psi (aprox., 3-3,5 kg/cm²) de hidrógeno utilizando un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol. - - - - -

15. Los productos identificados con B en el siguiente esquema de reacción pueden emplearse en la preparación de los productos identificados con A en el anterior esquema de reacción. Los productos identificados con B tienen también actividad de repelencia de los insectos y se preparan como sigue: - - - - -

20.





1 = Acido toluensulfónico.

2 = Cloruro de toluensulfonilo.

5. El producto F del esquema de reacción inmediatamente precedente se trata con cloruro de p-toluensulfonilo (TSCl) a una temperatura del orden de unos 0°C hasta la temperatura ambiente, siendo 0°C la temperatura preferida, utilizándose piridina como disolvente. El radical etilenacetal se introduce en la molécula por tratamiento del aldehído producto, correspondientemente substituido, (G y H) con etilengli

Los compuestos aplicados según esta invención y las composiciones que los contienen pueden emplearse en una amplia variedad de cantidades y utilizando una amplia variedad de soportes o diluyentes, tales como los convencionalmente utilizados en la técnica. - - - - -

5.

La cantidad de compuesto activo empleada en las composiciones de repelentes de insectos puede variar entre desde unos 0,1 a unos 90 por ciento, basándose en el peso de la composición, y dependerá del uso previsto. Usualmente, las composiciones contendrán entre unos 0,1 y unos 10 por ciento en peso de uno o más de los compuestos activos y estos últimos se utilizarán usualmente en mezcla íntima con un vehículo o soporte. - - - - -

10.

Cuando se desea utilizar directamente (es decir, sin ulterior dilución) la composición repelente de insectos, la cantidad del compuesto presente en la composición será usualmente de unos 0,1 a 5,0 por ciento basado en el peso total de la composición. Cuando se desee formular una composición concentrada, es decir una composición adecuada para la dilución antes del uso final, los compuestos se hallarán usualmente presentes en la composición en una cantidad de unos 0,5 a unos 90 por ciento en peso. - - - - -

15.

20.

En general, las composiciones repelentes contendrán un vehículo o soporte y de 0,1 a 90%, usualmente de 0,1 a 10%, en peso de uno o más de los compuestos activos utili-

25.

zados según la invención. - - - - -

5. El vehículo empleado puede ser cualquiera de los utilizados convencionalmente en las formulaciones repelentes de insectos, particularmente los que no son perjudiciales para el ambiente. El vehículo puede ser cualquiera de varios vehículos o formulaciones de vehículos, orgánicos e inorgánicos, líquidos, sólidos o semisólidos, que se utilizan convencionalmente en los productos repelentes de insectos, y puede consistir en una mezcla de tales vehículos. - - - - -

10. Los ejemplos de los vehículos orgánicos líquidos incluyen hidrocarburos alifáticos líquidos, tales como pentano, hexano, heptano, nonano, decano y sus análogos, así como hidrocarburos aromáticos líquidos. Los ejemplos de otros hidrocarburos líquidos incluyen aceites producidos por la destilación de carbón y la destilación de varios tipos y grados de productos petrolquímicos, incluyendo aceites de queroseno que se obtienen por destilación fraccionaria de petróleo a de entre 84°C y 130°C y que tienen usualmente un punto de vaporización instantánea de entre 18°C y 32°C. - - - - -

20. Otros aceites de petróleo incluyen los denominados en general, en la técnica, "aceites de pulverización agrícola" que son aceites de pulverización ligera y media compuestos por las fracciones medias de la destilación del petróleo, que tienen una viscosidad de la gama de unos 40 a 85 seg.

25. Saybolt a 4°C y que son sólo ligeramente volátiles. Estos

- aceites son usualmente muy refinados y contienen sólo pequeñas cantidades de compuestos insaturados, según se mide por medio de ensayos normales de sulfonación. La gama usual de sulfonación de tales aceites es de entre 90% y 94% de residuo no sulfonable. Estos aceites son aceites parafínicos, pueden emulsionarse con agua y un emulsionante y pueden diluirse a concentraciones inferiores y utilizarse como rocíos o pulverizaciones. También pueden emplearse los aceites resinosos obtenidos de la digestión con sulfato de pulpa de madera, tales como aceites parafínicos. - - - - -
- 5.
- 10.

- Además de los hidrocarburos líquidos antes mencionados, el vehículo puede comprender agentes emulsionantes convencionales, por ejemplo un surfactante no iónico, tal como un condensado de óxido de etileno de octilfenol, o un surfactante aniónico, tal como una sal de metal alcalino de un ácido alquilbencensulfónico. Tales emulsionantes se utilizan para permitir que la composición se disperse en agua y se diluya en agua para la aplicación del uso final. - - - - -
- 15.

- Cuando en las composiciones repelentes de insectos se emplean aceites parafínicos como vehículos, se utilizan usualmente junto con un emulsionante, diluyéndose la mezcla con agua inmediatamente antes de la aplicación del uso final. Otros aceites parafínicos adecuados, particularmente los utilizados con emulsiones, se denominan en la técnica "aceites parafínicos pesados" y tienen usualmente una viscosidad mayor de 85 seg. Saybolt a 4°C. - - - - -
- 20.
- 25.

- Otros vehículos líquidos orgánicos ventajosos pueden incluir hidrocarburos terpénicos y alcoholes terpénicos líquidos, tales como el alfa-pineno, el dipenteno y el terpi-neol. Otros vehículos líquidos incluyen disolventes orgánicos, tales como alcoholes alifáticos y aromáticos, ésteres, aldehídos y cetonas. Los alcoholes monohídricos alifáticos incluyen los alcoholes metílico, etílico, n-propílico, iso-propílico, n-butílico, sec-butílico y t-butílico. Los alcoho-
les dihídricos adecuados incluyen los glicoles, tales como
10. etilen- y propilenglicol, y los pinacoles alcoholes que tie-
nen la fórmula empírica $C_6H_{12}(OH)_2$. Los alcoholes polihí-
droxi adecuados incluyen glicerol, arabitol, eritritol y sor-
bitol. Los alcoholes cíclicos adecuados incluyen alcoholes
ciclopentílicos y ciclohexílicos. - - - - -
15. Pueden emplearse ésteres, aldehídos y cetonas aro-
máticos y alifáticos convencionales y se utilizan usualmente
en combinación con los alcoholes mencionados antes. Otros
vehículos líquidos incluyen productos del petróleo, de alto
punto de ebullición, tales como aceite mineral, y pueden tam-
20. bién emplearse alcoholes superiores, tales como alcohol cetí-
lico. Adicionalmente pueden emplearse "estabilizantes" o "si-
nérgicos" convencionales, tales como ditiocarbamato de t-bu-
tilsulfínildimetilo, conjuntamente con los vehículos utiliza-
dos en las composiciones empleadas según esta invención o co-
25. mo componente de los mismos. - - - - -

Los vehículos sólidos que pueden utilizarse inclu-

5. y en materiales sólidos orgánicos e inorgánicos, finamente divididos. Los vehículos inorgánicos, sólidos, finamente divididos y adecuados incluyen minerales silíceos, tales como arcilla, incluyendo la bentonita, atapulgita, tierra de batán, tierra de diatomeas, caolín, mica, talco y cuarzo finamente divididos, así como materiales silíceos preparados sintéticamente, tales como aerogeles de sílice y sílices precipitados y ahumados. - - - - -

10. Los ejemplos de los materiales vehículos orgánicos sólidos finamente divididos incluyen celulosa, serrín y polímeros orgánicos sintéticos. - - - - -

Los ejemplos de los vehículos semisólidos incluyen gelatina de petróleo y lanolina y mezclas de vehículos líquidos y sólidos que proporcionan productos semisólidos. - - -

15. Las composiciones repelentes pueden emplearse como a tales o pueden diluirse con líquidos o sólidos adecuados para repeler, por ejemplo, del hombre, del ganado o de sus ambientes, las plagas de insectos voladores o andadores tales como cucarachas, polillas, moscas domésticas y de establo, termitas, gorgojos de la harina, gorgojos del grano y análogos, chinches, piojos, hormigas, garrapatas (animales de 6 patas, chupadores de sangre) de la familia de los Trombiculidae y mosquitos. Las composiciones repelentes, cuando se aplican a un ambiente de insectos, repelen eficazmente a los insectos. - - - - -

20.

25.

- Las plagas de insectos pueden ser repelidas por contactación de las superficies sobre las cuales pueden posarse o correr los insectos con una composición líquida, sólida o semisólida. El contacto puede lograrse directamente
5. (por ejemplo por atomización de la composición en el aire como líquido o como polvo, de modo que el material caiga sobre la superficie deseada). Para tales usos, se utilizan preferentemente dispositivos dispensadores de polvos o de pulverización, tales como aplicadores del tipo bomba o botes aerosol cargados con una composición repelente de insectos que
10. contenga uno o más de los compuestos repelentes aplicados según esta invención. - - - - -

- A modo de otro ejemplo, los animales infestados de insectos tales como perros con pulgas o las aves de corral con piojos, las vacas con garrapatas, etc., pueden tratarse
15. con las composiciones repelentes de insectos por contactación del pelo y/o de las plumas y de los piojos, pulgas y garrapatas contenidos en los mismos, con lo que acaba la infestación de los insectos. También pueden tratarse los graneros y los silos con las composiciones preparadas y utilizadas según esta invención, antes del almacenaje de los granos, para tratar los escarabajos, gorgojos y otras infestaciones de insectos presentes en el grano que debe almacenarse subsiguientemente. Pueden tratarse elementos o recipientes
20. de envasado de alimentos, incluyendo recipientes de fibra, cartón o madera o latas de almacenaje, sacos de harina
- 25.

y similares con las composiciones preparadas y utilizadas según esta invención para impedir la infestación con insectos.

5. Los ejemplos de trabajo que se dan inmediatamente a continuación y posteriormente de esta memoria ilustran la preparación de compuestos empleados según esta invención. -

EJEMPLO 1 - 2-azaspiro-(5,5)-undec-1-eno (Compuesto 1)
Etapa A - 1-(2-cianoetil)-1-formilciclohexano

10. A una disolución agitada de ciclohexanocarboxaldehído (100 g; 0,89 mol) y disolución de hidróxido potásico al 50% (10,2 g) se le añade gota a gota, acrilonitrilo (50,4 g; 0,95 mol) en el curso de una hora, manteniendo la temperatura de reacción entre 50° y 60°C por medio de refrigeración eventual. Después de acabada toda la adición, la mezcla se agita durante otra hora hasta que cesa la exotermia y entonces se calienta a 50°-60°C durante 30 minutos. El producto se acidula con ácido clorhídrico diluido, se toma en éter, se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se destila para proporcionar 38% de 1-(2-cianoetil)-1-formilciclohexano incoloro (55,4 g) p.e. 142°-146°C/5 mm. - - - - -

20. Etapa B - etilenacetal de 1-(2-cianoetil)-1-formilciclohexano

Una disolución que contiene 1-(2-cianoetil)-1-formilciclohexano (55,4 g; 0,34 mol), etilenglicol (27,9 g; 0,45 mol) y ácido p-toluensulfónico (TSA) (100 mg) en bence-

no seco (250 ml) se calienta bajo reflujo con un tubo Dean Stark durante 12 horas. La disolución se enfría, se diluye con éter, se lava con agua y se seca. La eliminación del disolvente proporciona 98% de etilenacetal de 1-(2-cianoetil)-
5. 1-formilciclohexano (69,4 g) como líquido móvil incoloro. -

Etapa C - 2-azaspiro-(5,5)-undec-1-eno

A una disolución de hidruro de litio-aluminio (LAH) (12 g; 0,32 mol) en tetrahidrofurano seco (250 ml) se le añade, gota a gota y mientras se agita, etilenacetal de
10. 1-(2-cianoetil)-1-formilciclohexano (41,8 g; 0,20 mol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 horas, tiempo después del cual se elimina el disolvente bajo presión reducida y se añade éter (500 ml). El exceso de hidruro se descompone y las sales precipitadas se
15. eliminan por filtración. El filtrado se extrae varias veces con ácido clorhídrico diluido y el extracto ácido se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora. El extracto ácido se alcaliniza entonces fuertemente con una disolución diluida de hidróxido sódico y se extrae con éter. El éter se
20. seca y se destila bajo presión atmosférica y el líquido residual se destila para proporcionar 53% de 2-azaspiro-(5,5)-undec-1-eno (16 g) como líquido móvil incoloro, p.e. 65^o-67^oC/0,70 mm. - - - - -

EJEMPLO 2 - 2-azaspiro-(5,4)-dec-1-eno (Compuesto 2)

25. Etapa A - 1-formil-1-hidroximetilciclohexano

Se añade metanol a una suspensión de disolución en

- formaldehído al 37% (69 ml) y ciclohexano-carboxaldehído (100 g; 0,89 mol) para proporcionar una disolución homogénea. La mezcla se enfría a 0°C y se añade una disolución de hidróxido sódico (1N; 67 ml) con agitación durante el curso de 15 minutos. La mezcla se deja templar a temperatura ambiente y se agita a 25°C durante la noche. Entonces la disolución se concentra, se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto de éter se seca, se evapora al vacío y el líquido incoloro residual se destila para proporcionar 51% de 1-formil-1-hidroxi-
5. metilciclohexano (65 g), p.e. 120°-125°C/0,90 mm. - -
- 10.

Etapa B - etilenacetal cíclico de 1-formil-1-hidroxi-
metilciclohexano

- Una disolución que contiene 1-formil-1-hidroximetilciclohexano (65 g; 0,46 mol) y etilenglicol (34,1 g; 0,55 mol) en benceno (350 ml) que contiene ácido p-toluensulfónico (100 mg) se calienta bajo reflujo con separación continua de agua durante tres horas y entonces se enfría. La disolución bencénica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra para proporcionar 90% de etilenacetal cíclico de 1-formil-1-hidroxi-
15. metilciclohexano (77 g) como líquido in-
20. coloro. - - - - -

Etapa C - etilenacetal cíclico de 1-formil-1-p-
toluensulfoniloximetilciclohexano

- Una disolución que contiene etilenacetal cíclico de 1-formil-1-hidroxi-
25. metilciclohexano (77 g; 0,41 mol) en pi

- ridina anhidra (300 ml) se enfría a 0°C y se añade cloruro de p-toluensulfonilo (TSCI) (95,5 g; 0,50 mol) en porciones, con agitación y durante 10 minutos. Entonces la mezcla se al macena a 0°C durante dos días, a lo que sigue dilución con agua. El aceite separado se extrae con éter, se lava con agua, se seca y se concentra para proporcionar 93% de etilenacetal cíclico de 1-formil-1-p-toluensulfoniloximetilciclohexano (130 g) como aceite incoloro. - - - - -
- 5.

10. Etapa D - etilenacetal cíclico de 1-cianometil-1-formilciclohexano

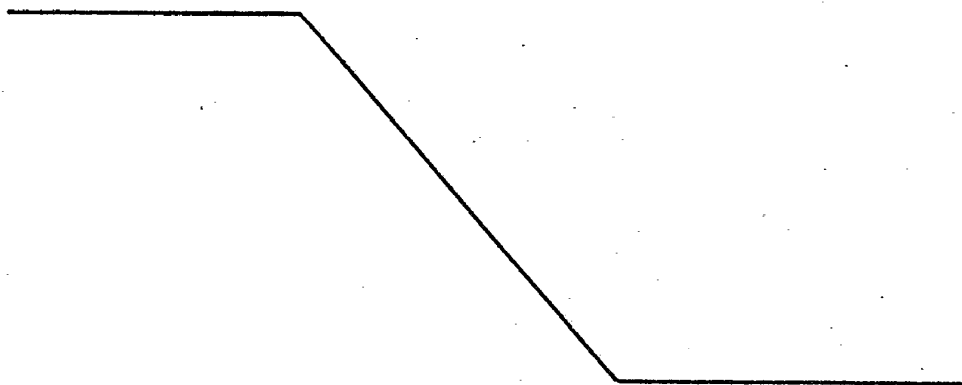
- Una disolución de etilenacetal cíclico de 1-formil-1-p-toluensulfoniloximetilciclohexano (130 g; 0,38 mol) en sulfóxido de dimetilo (200 ml) se añade gota a gota a una suspensión de cianuro sódico (20,6 g; 0,42 mol) en sulfóxido de dimetilo (300 ml) con agitación bajo nitrógeno a 90°-95°C durante un período de 15 minutos. Acabada la adición, la mezcla se mantiene a 90°C durante la noche. La disolución obscu ra se enfría, se diluye con un volumen igual de hielo-agua y se extrae con éter. El extracto etérico se lava con agua, se seca y se concentra para proporcionar 60,0 g (rendimiento 81%) de etilenacetal cíclico de 1-cianometil-1-formilciclohexano (60 g) como aceite obscuro. - - - - -
- 15.
- 20.

Etapa E - 2-azaspiro-(5,4)-dec-1-eno

Una disolución que contiene etilenacetal cíclico de

- 1-cianometil-1-formilciclohexano (60 g; 0,31 mol) en tetrahi
drofurano seco (50 ml) se añade gota a gota en 30 minutos a
una suspensión de hidruro de litio-aluminio (13,3 g; 0,35
mol) en tetrahidrofurano (200 ml) con agitación. Acabada la
5. adición, la mezcla se calienta bajo reflujo durante una ho-
ra, se enfría y se descompone con disolución acuosa de hidró
xido sódico después de substituir el tetrahidrofurano por
éter. La disolución etérica resultante se extrae con una di-
solución de ácido clorhídrico 2N. El extracto acuoso se lava
10. una vez con éter y se deja reposar a temperatura ambiente du-
rante una hora. La disolución acuosa se basifica fuertemente
y se extrae con éter. El extracto etérico se seca y se desti-
la para proporcionar 14,5 g (rendimiento 34%) de 2-azaspiro-
(5,4)-dec-1-eno (14,5 g) como líquido móvil incoloro, p.e.
15. 45°-47°C/4,5 mm. - - - - -

El siguiente esquema de reacción indica cómo pue-
den prepararse los compuestos identificados en la siguiente
Tabla I. - - - - -



Preparación de compuestos de la fórmula

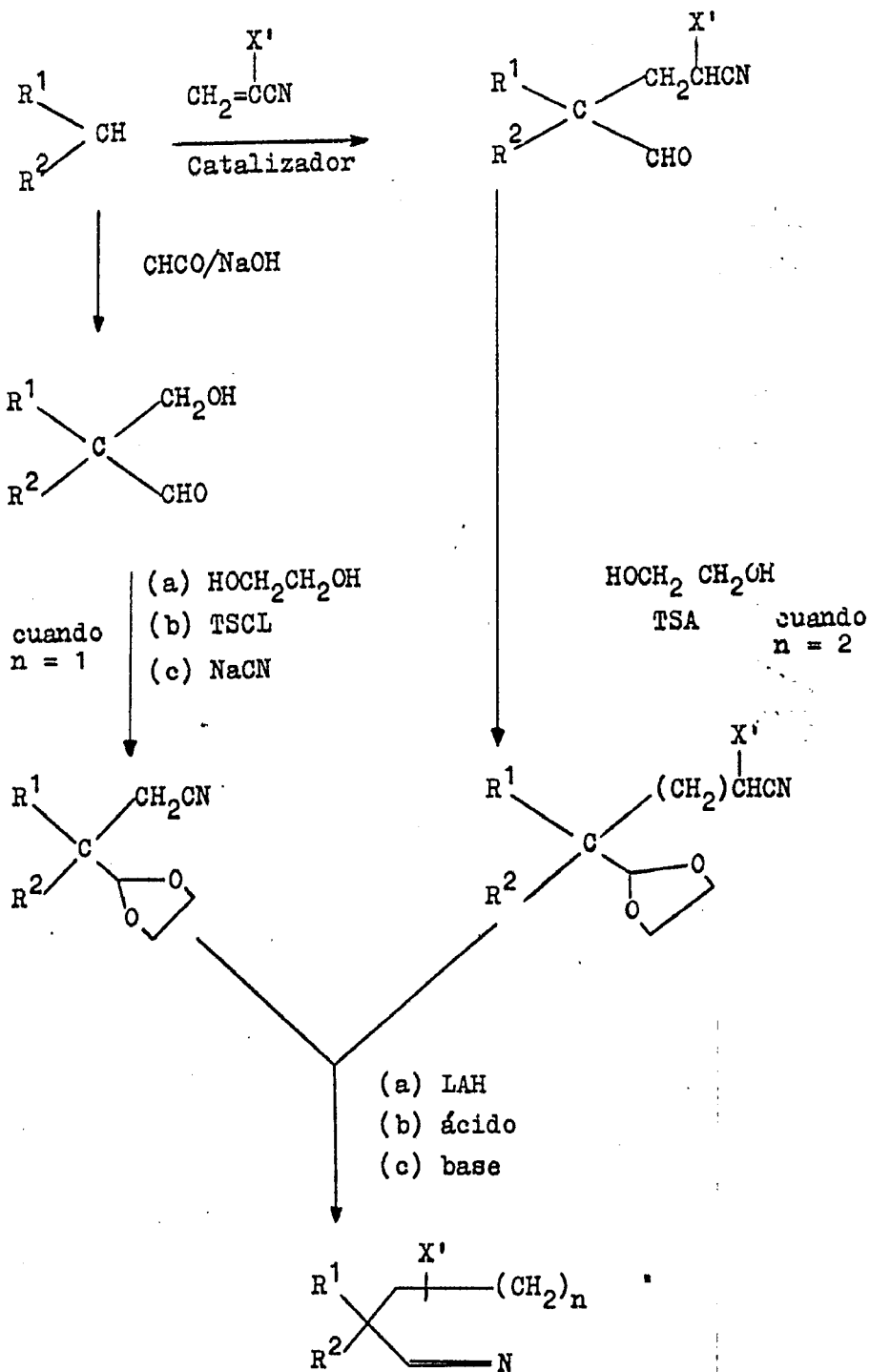
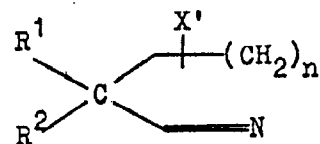
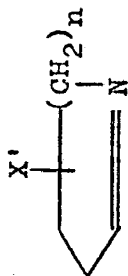


TABLA I



<u>Compuesto</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>n</u>	<u>X'</u>
3	-(CH ₂) ₇ -		2	-
4	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -		2	-
5	-CH-CH=CH-CH-CH ₂ - CH ₂		2	-
6	-CH(CH ₃)CH ₂ CH=CHCH ₂ -		2	-
7	-(CH ₂) ₆ -		2	-
8	-(CH ₂) ₁₀ -		2	-
9	-(CH ₂) ₅ -		2	4-CH ₃
10	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃)=C(CH ₃)CH ₂ -		2	-
11	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂ -		2	-
12	-(CH ₂) ₃ CH(OC ₂ H ₅)CH ₂ -		2	-

TABLA I (cont.)

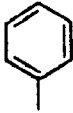

<u>Compuesto</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>n</u>	<u>X¹</u>
13	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂		2	-
14	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2	-
15	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₃)	2	-
16	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	-
17	-CH ₃	-(CH ₂) ₈ CH ₃	2	-
18	-CH ₃		2	-
19	H		2	-



TABLA I (cont.)

Compuesto	Características físicas		Análisis elemental				Hallado
	P.e./°C/mm	Picrato P.f./°C	Calc. C	Calc. H	N	C	
3	103-105/2	186-189	52,93	5,92	13,72	52,81	6,06
4	85/4,5	154-155,5	50,79	4,79	14,81	50,59	4,82
5	75-80/0,85	140-144	52,31	4,65	14,35	52,03	4,63
6	74-75/0,20	183-186	52,04	5,14	14,28	51,78	5,11
7	70-72/0,30	177-178	51,77	5,62	14,21	51,82	5,82
8	127-130/0,10	162-164,5	55,99	6,71	12,44	56,30	6,96
9	60/0,05	157-158,5	51,77	5,62	14,21	51,91	5,86
10	75-77/0,25	135-137	53,20	5,46	13,79	53,13	5,38
11	130-140/0,30	-	-	-	-	-	-
12	130-140/0,55	-	-	-	-	-	-
13	85/0,25	128-129,5	47,12	4,75	14,66	47,49	4,80
14	40-41/0,35	180-183	48,91	5,47	15,2	49,30	5,68
15	45-47/0,15	115-117	50,25	5,80	14,65	50,17	6,02
16	35-37/0,15	110-112	48,91	5,47	15,21	48,73	5,53
17	105-108/0,20	75-79	55,74	7,13	12,38	54,59	7,13
18	84-87/0,10	147-149,5	53,73	4,51	13,93	53,81	4,56
19	72-74/0,20	-	-	-	-	-	-

EJEMPLO 3 - 2-azaspiro-(5,5)-undecano (Compuesto 20)

5. Una disolución de 2-azaspiro-(5,5)-undec-1-eno (15 g; 0,10 mol) y una cucharadita (3 g) de catalizador de níquel Raney W2 en etanol absoluto (300 ml) se hidrogena a una presión inicial de 40 psi (aprox., 2,8 kg/cm²) hasta que cesa la absorción de hidrógeno (2 horas). La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se concentra bajo presión reducida. La destilación del líquido residual proporciona 88% de 2-azaspiro-(5,5)-undecano (13,5 g), p.e. 55^o-57^oC/10,10 mm. - - - - -

15. Siguiendo substancialmente el proceso del Ejemplo 3 y substituyendo el 2-azaspiro-(5,5)-undec-1-eno mencionado en el mismo por 2-azaspiro-(7,5)-tridec-1-eno, 3,3-distil-3,4,5,6-tetrahidropiridina y 2-azaspiro-(5,5)-undeca-1,7-dieno se obtiene (Ejemplo 3A - Compuesto 20A) 2-azaspiro-(7,5)-tridecano, p.e. 85^o-87^oC/0,1 mm, (Ejemplo 3B - Compuesto 20B) 3,3-dietilpiperidina, p.e. 39^o-40^oC/0,35 mm y (Ejemplo 3C - Compuesto 20C) 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno, p.e. 74^o-75^oC/0,8 mm, respectivamente. - - - - -

20. EJEMPLO 4 - acetato de etil-alfa-(2-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (Compuesto 21)

Etapa A - yoduro de 2-metil-2-azoniaspiro-(5,5)-undeca-1,7-dieno

25. Una disolución de 2-azaspiro-(5,5)-undeca-1,7-dieno (14,9 g; 0,10 mol) se disuelve en benceno seco (150 ml) y se

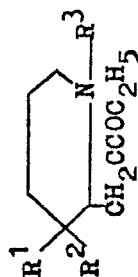
añade yoduro de metilo (21,3 g; 0,15 mol). La mezcla se calienta y se temple un sólido. El precipitado se filtra, se lava con éter y se seca al aire para proporcionar 27,0 g (rendimiento 93%) de yoduro de 2-metil-2-azoniaspiro-(5,5)-undeca-1,7-dieno, p.f. 193-194°C. - - - - -

Etapa B - acetato de etil-alfa-2-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno

Una disolución de metóxido sódico en etanol absoluto (100 ml; 0,035 mol) se trata con malonato de etilo (DEM) (5,61 g; 0,035 mol). El etanol se elimina bajo presión reducida y el éster sodiomalónico resultante se disuelve en sulfoxido de dimetilo seco (50 ml). Se añade yoduro de 2-metil-2-azoniaspiro-(5,5)-undeca-1,7-dieno (8,73 g; 0,03 mol) en una porción y la mezcla se agita y se calienta a 90-120°C durante dos horas, se enfría, se diluye con agua y el aceite separado se extrae con éter. El extracto etérico se lava con agua, se seca y se concentra. La destilación del líquido residual proporciona 4,8 g (rendimiento 50%) de acetato de etil-alfa-(2-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno), p.e. 108°C/0,40 mm. - - - - -

Siguiendo substancialmente el proceso del Ejemplo 4 y por substitución de la amina y el yoduro indicados en el Ejemplo 4 por los apropiados, se obtienen los Compuestos 22-32 indicados en la Tabla II. - - - - -

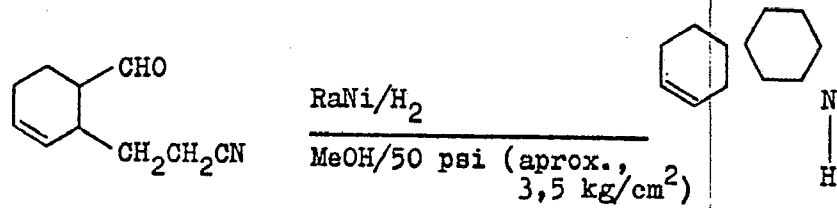
TABLA II



Análisis

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	P.e. (°C/mm)	Pícrato p.f. °C	Calc.			Hallado		
						C	H	N	C	H	N
22	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CH ₃	90-93/0,35	127-128	51,06	6,43	11,91	51,24	6,62	12,21
23	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	114-115/0,15	139-141	53,43	6,12	11,33	53,63	6,38	11,51
24	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	C ₃ H ₇	118-120/0,15	164-167	54,35	6,34	11,02	53,97	6,32	11,21
25	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	C ₄ H ₉	126-0,15	133-135	55,163	6,56	10,72	55,25	6,74	11,21
26	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	C ₅ H ₁₁	132-134/0,15	-	-	-	-	-	-	-
27	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	C ₆ H ₁₃	145-147/0,15	-	-	-	-	-	-	-
28	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	C ₇ H ₁₅	152-154/0,15	-	-	-	-	-	-	-
29	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	108-110/0,15	-	-	-	-	-	-	-
30	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ -	75-77/0,07	-	-	-	-	-	-	-
31	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	101-105/0,45	-	-	-	-	-	-	-
32	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ -	110/0,25	-	-	-	-	-	-	-

EJEMPLO 5 - Proceso alternativo para preparar 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (Compuesto 20C)



5. Una disolución que contiene 1-formil-2-cianocetilciclohex-3-eno (100 g; 0,61 mol) y níquel Raney seco (10 g) en metanol absoluto (500 ml) se hidrogena en un aparato Parr hasta que cesa la absorción de hidrógeno (3 horas). La disolución se decanta del catalizador y se concentra bajo presión reducida. La destilación del líquido residual proporciona 50 g (rendimiento 54%) de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno, p.e. 74^o-75^oC/0,80 mm. - - - - -
- 10.

EJEMPLO 6 - Proceso alternativo para preparar acetato de etil-alfa-[2-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno] (Compuesto 21)

15. A una disolución que contiene bromoacetato de etilo (10 g; 0,06 mol) en dimetilformamida (100 ml) se le añade zinc-cobre (4,3 g). Se inician el calentamiento y la agitación y se añade yoduro de 2-metil-2-azoniaspiro-(5,5)-undeca-1,7-dieno (8,73 g; 0,03 mol) en una porción. La temperatura de la mezcla resultante se mantiene a 100^oC durante 5 horas y se enfría a temperatura ambiente. La disolución se di-
- 20.

- luye con un volumen igual de agua y se trata con un exceso de hidróxido amónico concentrado. La extracción con éter, seguida por el secado sobre sulfato magnésico y la destilación subsiguiente, proporciona 7,0 g (rendimiento 73%) de acetato de etil-alfa-2-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno $\bar{7}$, p.e. 108°C/0,40 mm. - - - - -

EJEMPLO 7 - 2-azaspiro-(5,5)-undeciltetrametilenurea $\bar{2}$ -
(N,N-tetrametilencarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undecano $\bar{7}$ (Compuesto 35)

10. Una disolución que contiene trietilamina (24,2 g; 0,24 mol) y cloruro de carbamoilpirrolidina (32,7 g; 0,24 mol) en benceno (200 ml) se trata, gota a gota, bajo refrigeración con hielo, con 2-azaspiro-(5,5)-undecano (36,72 g; 0,24 mol). Acabada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El hidrocloreuro de trietilamina precipitado se recoge por filtración, el filtrado se concentra y el aceite viscoso residual se destila para proporcionar 53 g (rendimiento 88%) de 2-azaspiro-(5,5)-undeciltetrametilenurea, p.e. 132°-135°C/0,30 mm. - - - - -

20. EJEMPLO 8 - 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilpentametilenurea $\bar{2}$ -
(N,N-pentametilencarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno $\bar{7}$ (Compuesto 36)

25. Una disolución que contiene trietilamina (101 g; 1 mol) y cloruro de piperidilcarbamoilo (148 g; 1 mol) en tolueno (1,0 l) se trata gota a gota bajo refrigeración con

hielo con 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (151 g; 1 mol). Acaba da la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El hidrocioruro de trietilamina precipitado se recoge por filtración, el filtrado se concentra y el aceite residual se destila para proporcionar 218,5 g (rendimiento 83%) de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilpentametilurea, p.e. 150^o-155^oC/0,55 mm (p.f. 37^o-39^oC). - - - - -

5. EJEMPLO 9 - 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilcarboetoximetilurea
2-(etoxicarbonilmetilcarbamoil)-2-azaspiro-
10. (5,5)-undec-7-eno (Compuesto 37)

Una disolución que contiene 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (151 g; 1 mol) en tolueno (1,0 l) se trata, gota a gota, bajo refrigeración con hielo, con isocianatoacetato de etilo (129 g; 1 mol). Acabada la adición, la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina y el líquido residual se destila para proporcionar 237 g (rendimiento 85%) de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilcarboetoximetilurea, p.e. 188-190^oC/0,80 mm. - - - - -

15. Siguiendo substancialmente el proceso del Ejemplo 9 y substituyendo el isocianatoacetato de etilo por una cantidad equimolar equivalente de isocianato de alilo, isocianato de n-propilo e isocianato de n-butilo se obtienen, respectivamente, 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilalilurea 1-(alilcarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (Ejemplo 9A, Compuesto 37A), 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilpropilurea 1-(n-propil-
20. 1-(n-butil-
25.

carbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (Ejemplo 9B, Compuesto 37B) y 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilbutilurea, p.f. 46^o-49^oC, $\sqrt{1}$ -(n-butylcarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (Ejemplo 9C, Compuesto 37C). - - - - -

5. EJEMPLO 10 - 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eniltetrametilenurea
 $\sqrt{2}$ -(N,N-tetrametilencarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (Compuesto 38)

Etapa A - cloruro de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-encarbamoilo

10. Una disolución de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (13 g; 0,086 mol) en benceno (25 ml) se añade gota a gota, bajo refrigeración con hielo, a una disolución de fosgeno (9 g; 0,09 mol) en benceno (100 ml). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida. La destilación del líquido incoloro residual proporciona 7,5 g (rendimiento 41%) de cloruro de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-encarbamoilo, p.e. 110^o-113^oC/0,50 mm.

Etapa B - 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eniltetrametilenurea

20. Una disolución que contiene cloruro de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-encarbamoilo (7,5 g; 0,035 mol) y trietilamina (3,54 g; 0,035 mol) en benceno (50 ml) se trata con pirrolidina (2,49 g; 0,035 mol) a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, se recoge el hidrocloreuro de trietilamina por filtración y el filtrado se destila para proporcionar 7,8 g

(rendimiento 90%) de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-entetrametilen
urea, p.e. 135^o-138^oC/0,30 mm. - - - - -

5. Siguiendo substancialmente el proceso del Ejemplo
9 y substituyendo el 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno mencionado
en el mismo por una cantidad equimolar de Compuesto A de la
Tabla III siguiente y mediante substitución del isocianatoace
tato de etilo mencionado en aquél por una cantidad equimolar
de Compuesto B de la Tabla III, se obtienen los siguientes
productos: - - - - -

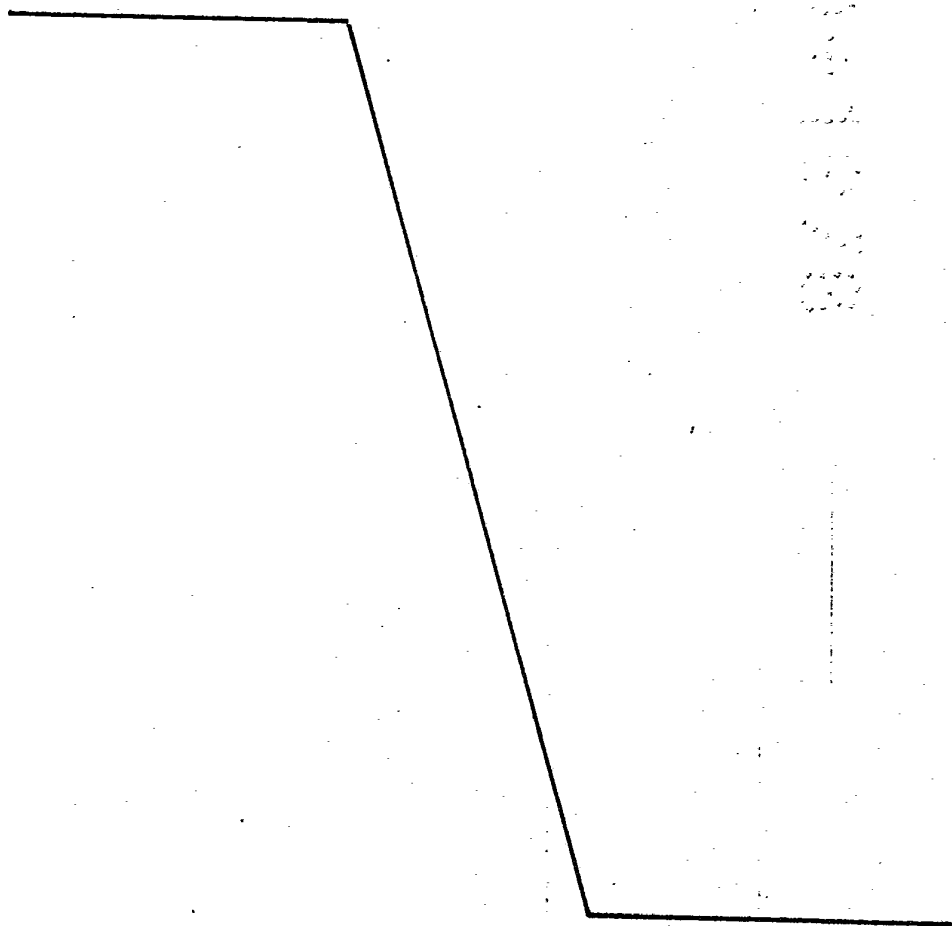


TABLA III

<u>Compuesto</u>	<u>Compuesto A</u>	<u>Compuesto B</u>	<u>Producto</u>
39	3,3-dietilpiperidina	Isocianato de metilo	N-metil-N'-3,3-dietilpentametilenurea, p.f. 81 ^o -83 ^o C (N-(metilcarbamoil)-3,3-dietilpiperidina)
40	3,3-dietilpiperidina	Isocianato de n-butilo	N-n-butil-N'-3,3-dietilpentametilenurea (N-(n-butilcarbamoil)-3,3-dietilpiperidina)
41	Tetrahidropiridina	Isocianato de metilo	N-metil-N'-tetrahidropiridilurea, p.e. 130-135 ^o C/1,5 mm (N-(metilcarbamoil)tetrahidropiridina)
42	Tetrahidropiridina	Isocianato de etilo	N-etil-N'-tetrahidropiridilurea, p.e. 135 ^o -138 ^o C/1,5 mm (N-(etilcarbamoil)tetrahidropiridina)
43	Tetrahidropiridina	Isocianato de n-propilo	N-n-propil-N'-tetrahidropiridilurea, p.e. 125 ^o C/0,5 mm (N-(n-propilcarbamoil)tetrahidropiridina)
44	Tetrahidropiridina	Isocianato de n-butilo	N-n-butil-N'-tetrahidropiridilurea, p.e. 138 ^o C/0,75 mm (N-(n-butilcarbamoil)tetrahidropiridina)
45	Tetrahidropiridina	Isocianato de <u>terc</u> -butilo	N-terc-butil-N'-tetrahidropiridilurea, p.f. 130,4 ^o C (N-(terc-butilcarbamoil)tetrahidropiridina)
46	2-metilpiperidina	Isocianato de metilo	N-metil-N'-2-metilpiperidilurea, p.e. 127 ^o -130 ^o C/0,5 mm (N-(metilcarbamoil)-2-metilpiperidina)

TABLA III (cont.)

<u>Compuesto</u>	<u>Compuesto A</u>	<u>Compuesto B</u>	<u>Producto</u>
47	2-metilpiperidina	Isocianato de <u>n</u> -propilo	N- <u>n</u> -propil-N'-2-metilpiperidilurea, p.e. 120°C/0,5 mm (N-(<u>n</u> -propilcarbamoil)-2-metilpiperidina)
48	2-metilpiperidina	Isocianato de <u>n</u> -butilo	N- <u>n</u> -butil-N'-2-metilpiperidilurea, p.e. 140°C-142°C/0,5 mm (N-(<u>n</u> -butilcarbamoil)-2-metilpiperidina)
49	2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno	Isocianato de alilo	2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilalilurea, p.e. 173°C-175°C/1,0 mm (N-(alilcarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno)
50	2-metilpiperidina	Isocianato de <u>terc</u> -butilo	2-metilpiperidil-N'- <u>terc</u> -butilurea, p.f. 125°C-127°C (N-(<u>terc</u> -butilcarbamoil)-2-metilpiperidina)
51	2-metilpiperidina	Isocianato de alilo	2-metilpiperidil-N'-alilurea, p.e. 140°C-142°C/0,75 mm (N-(alilcarbamoil)-2-metilpiperidina)
52	2-metilpiperidina	Isocianatoacetato de etilo	1-(2-metilpiperidil)-3-carboetoximetilurea, p.e. 155°C-160°C/0,5 mm (N-(etoxilcarbamilmetilcarbamoil)-2-metilpiperidina)
53	2,6-dimetilpiperidina	Isocianato de etilo	2,6-dimetilpiperidil-N-etilurea, p.f. 94°C-95°C (N-(etilcarbamoil)-2,6-dimetilpiperidina)
54	2,6-dimetilpiperidina	Isocianato de <u>n</u> -propilo	2,6-dimetilpiperidil-N- <u>n</u> -propilurea, p.f. 77°C-79°C (N-(<u>n</u> -propilcarbamoil)-2,6-dimetilpiperidina)

TABLA III (cont.)

<u>Compuesto</u>	<u>Compuesto A</u>	<u>Compuesto B</u>	<u>Producto</u>
55	2,6-dimetilpiperidina	Isocianato de <u>n</u> -butilo	2,6-dimetilpiperidil-N-n-butilurea, (aceite) (N-(<u>n</u> -butilcarbamoil)-2,6-dimetilpiperidina)
56	2,6-dimetilpiperidina	Isocianatoacetato de etilo	2',6'-dimetilpiperidilcarboetoximetilurea, (aceite) (N-(<u>n</u> -etoxicarbamoil)metilcarbamoil)-2,6-dimetilpiperidina)
57	2,6-dimetilpiperidina	Isocianatoacetato de <u>n</u> -butilo	2,6-dimetilpiperidil-N-carbo-n-butoximetilurea, (aceite) (N-(<u>n</u> -butoxicarbamoil)metilcarbamoil)-2,6-dimetilpiperidina)
58	2-etilpiperidina	Isocianato de metilo	2-etilpiperidil-N'-metilurea, p.e. 155°C/3 mm (N-(metilcarbamoil)-2-etilpiperidina)
59	2-etilpiperidina	Isocianato de etilo	2-etilpiperidil-N'-etilurea, p.e. 153°C-155°C/3 mm (N-(etilcarbamoil)-2-etilpiperidina)
60	2-etilpiperidina	Isocianato de <u>n</u> -propilo	2-etilpiperidil-N'-n-propilurea, p.e. 150°C/1,75 mm (N-(<u>n</u> -propilcarbamoil)-2-etilpiperidina)
61	2-etilpiperidina	Isocianato de <u>n</u> -butilo	2-etilpiperidil-N'-n-butilurea, p.e. 150°C-156°C/1,5 mm (N-(<u>n</u> -butilcarbamoil)-2-etilpiperidina)
62	2-etilpiperidina	Isocianato de <u>terc</u> -butilo	2-etilpiperidil-N'- <u>terc</u> -butilurea, p.f. 113°C-114°C (N-(<u>terc</u> -butilcarbamoil)-2-etilpiperidina)

TABLA III (cont.)

<u>Compuesto</u>	<u>Compuesto A</u>	<u>Compuesto B</u>	<u>Producto</u>
63	2-etilpiperidina	Isocianato de alilo	2-etilpiperidil-N'-alilurea, p.e. 155g-157gC/2 mm (N-(alilcarbamoil)-2-etilpiperidina)
64	2-etilpiperidina	Isocianatoacetato de etilo	1-(2'-etilpiperidil-3-carboetoximetilurea, p.e. 175g-180gC/1,75 mm (N-(etoxicarbonilmetilcarbamoil)-2-etilpiperidina)
65	4-etoxicarbonilpiperidina	Isocianato de metilo	4'-carboetoxipiperidil-N'-etilurea, p.e. 175g-180gC/2 mm (N-(metilcarbamoil)-4-etoxicarbonilpiperidina)
66	4-etoxicarbonilpiperidina	Isocianato de etilo	4'-carboetoxipiperidil-N'-etilurea, p.e. 173g-180gC/1 mm (N-(etilcarbamoil)-4-etoxicarbonilpiperidina)
67	4-bencilpiperidina	Isocianato de metilo	4-bencilpiperidil-N'-etilurea, (acete) (N-(metilcarbamoil)-4-bencilpiperidina)
68	4-bencilpiperidina	Isocianato de etilo	4'-bencilpiperidil-N'-etilurea, (acete) (N-(etilcarbamoil)-4-bencilpiperidina)
69	4-bencilpiperidina	Isocianato de n-propilo	4'-bencilpiperidil-N'-n-propilurea, (acete) (N-(n-propilcarbamoil)-4-bencilpiperidina)

TABLE III (cont.)

<u>Compuesto</u>	<u>Compuesto A</u>	<u>Compuesto B</u>	<u>Producto</u>
70	4-bencilpiperidina	Isocianato de n-butilo	4'-bencilpiperidil-N'-butilurea, (aceite) (N-(n-butilcarbamoil)-4-bencilpiperidina)
71	4-bencilpiperidina	Isocianatoacetato de etilo	4'-bencilpiperidil-N-carboetoximetilurea, p.f. 110°-112°C (N-(etoxicarbonilmetilcarbamoil)-4-bencilpiperidina)
72	3-azaspiro-(5,5)-undecano	Cloruro de pirrolidilcarbamoilo (cloruro de tetrametilencarbamoilo)	3-azaspiro-(5,5)-undecil-tetrametilencarboamilo, p.e. 160-164°C/3 mm (N-(N,N-tetrametilencarbamoil)-3-azaspiro-(5,5)-undecano)
73	3-azaspiro-(5,5)-undecano	Isocianato de alilo	3-azaspiro-(5,5)-undecilalilurea, p.f. 64°-67°C (N-(alilcarbamoil)-3-azaspiro-(5,5)-undecano)
74	3-azaspiro-(5,5)-undecano	Isocianatoacetato de etilo	3-azaspiro-(5,5)-undecilcarboetoxiurea, p.f. 89°-92°C (N-(etoxicarbonilmetilcarbamoil)-3-azaspiro-(5,5)-undecano)
75	2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno	Isocianato de ciclohexilo	2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilciclohexilurea, p.f. 103°-106°C (N-(ciclohexilcarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno)
76	2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno	Cloruro de homopiperidilcarbamoilo (cloruro de hexametilencarbamoilo)	2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilhexametilenurea, p.e. 159°-162°C/0,5 mm (N-(N,N-hexametilencarbamoil)-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno)

EJEMPLO 11 - 2-hidroxietyl-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno
(Compuesto 77)

- Una mezcla de 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno (30,2 g; 0,20 mol), 2-bromoetanol (25 g; 0,20 mol) y trietilamina (20,2 g) en tolueno (250 ml) se calienta bajo reflujo durante 5 horas. La disolución se enfría, se filtra para eliminar el hidrobromuro de trietilamina y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El líquido residual se destila bajo presión reducida para proporcionar 28 g (rendimiento 72%) de 2-hidroxietyl-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno, p.e. 90°-91°C/0,45 mm.

EJEMPLO 12 - 1-ciano-2-(2'-hidroxietyl)-7-metil-2-azaspiro-
(5,5)-undec-8-eno (Compuesto 78)

Etapa A - etilenacetal de [2-metil-1-formil-1-
(2'-azaspiro)-4-ciclohexeno]

- Una disolución de 2-metil-1-formil-1-(2'-cianoetyl)-4-ciclohexeno (122 g; 0,69 mol), etilenglicol (62 g; 1,0 mol) y ácido para-toluensulfónico (300 ml) en benceno (500 ml) se calienta bajo reflujo con un tubo Dean Stark durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría, se lava varias veces con agua, se seca y se concentra para proporcionar 152 g (rendimiento 100%) de etilenacetal de [2-metil-1-formil-1-(2'-cianoetyl)-4-ciclohexeno] como líquido viscoso amarillo claro. -

Etapa B - 7-metil-2-azaspiro-(5,5)-undeca-1,8-
dieno

- A una disolución de hidruro de litio-aluminio

- (28,5 g; 0,75 mol) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añade gota a gota y mientras se agita etilenacetal de 2-metil-1-formil-1-(2'-cianoetil)-4-ciclohexeno (15,2 g; 0,69 mol) y tetrahidrofurano (250 ml). La mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 horas, después de las cuales se elimina el disolvente bajo presión reducida y se añade éter (500 ml). El exceso de hidruro se descompone por adición sucesiva de agua (28,5 ml), una disolución de hidróxido sódico al 15% (28,5 ml) y agua (85,5 ml). Las sales precipitadas se eliminan por filtración y el filtrado se extrae varias veces con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido se almacena a temperatura ambiente durante la noche y luego se basifica fuertemente con una disolución concentrada (25%) de hidróxido sódico y la disolución se extrae con éter. Los extractos etéricos se secan (MgSO₄), el éter se elimina bajo presión atmosférica y el residuo se destila bajo vacío para proporcionar 52,6 g (rendimiento 47%) de 7-metil-2-azaspiro-(5,5)-undeca-1,8-dieno, p.e. 74^o-75^oC/0,20 mm. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

20. Etapa C - 1-ciano-2-(2'-hidroxietil)-7-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-8-eno

- Una disolución de 7-metil-2-azaspiro-(5,5)-undeca-1,8-dieno (21,2 g; 0,13 mol) y 2-yodoetanol (22,3 g; 0,13 mol) en benceno (200 ml) se calienta hasta el reflujo y se deja enfriar. El benceno se elimina bajo presión reducida y se añaden sulfóxido de dimetilo (250 ml) y luego cianuro sódico (9,8 g; 0,2 mol). La mezcla se agita a 50^oC durante 2 horas,
- 25.

- se enfría y se diluye con agua (750 ml). El aceite se extrae con éter y la disolución etérica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. La disolución etérica se filtra y se elimina el éter. La destilación del residuo bajo presión reducida proporciona 22,5 g (rendimiento 74%) de 1-ciano-2-(2'-hidroxietil)-7-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-8-eno, p.e. 142^o-145^oC/0,55 mm. - - - - -
- 5.

- La siguiente descripción de los ensayos y los resultados dados en la siguiente Tabla IV demuestran la eficacia de los compuestos aplicados según esta invención. - - -
- 10.

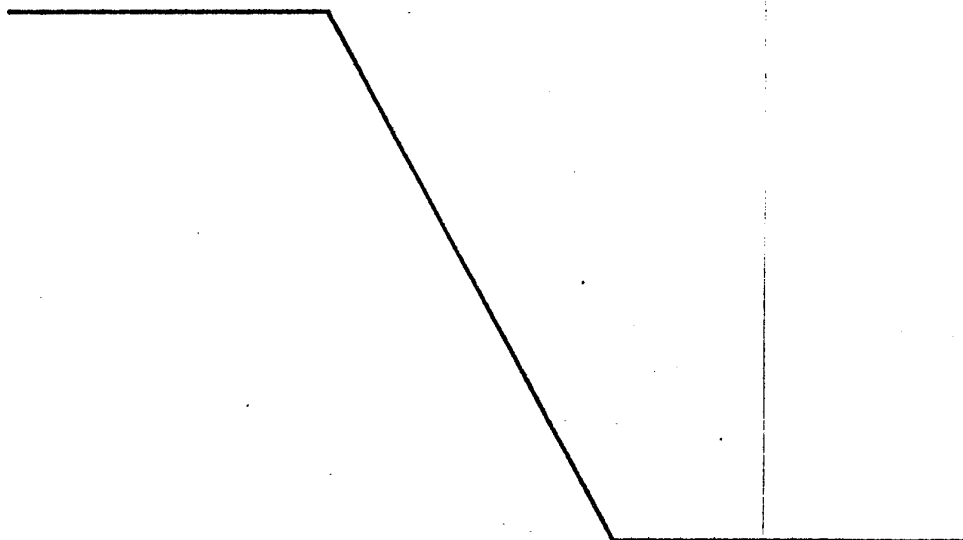
Pruebas selectivas de repelencia

- Se dividen en grupos, de a dos cada uno, una serie de cobayas albinas macho (Perfection Breeders) y se colocan en jaulas individuales de una batería de roedores provista de un sistema automático de aguada. Los pesos de los cuerpos de cada animal oscilan entre 450 y 600 g. Se proporcionan alimentos y agua ad libitum. Las cobayas se preparan para el ensayo mediante el esquilado de un trozo de pelo de la espalda con una hoja esquiladora del tamaño 10. Esto permite que quede en el animal una cantidad residual de pelo. - - - - -
- 15.
- 20.

Los compuestos de ensayo se formulan como disoluciones al 5% en acetona. Se aplica un volumen de 2,5 ml de disolución de ensayo con una pipeta cuentagotas de medicina a un área de la espalda del animal que mide aproximadamente

7 cm x 5 cm. Esta aplicación origina un depósito de 3,5 mg/cm². Con cada compuesto se tratan dos cobayas. El animal de ensayo se anestesia con pentobarbital sódico administrado intraperitonealmente en una cantidad de 35 mg/kg y se coloca

- 5. en una jaula cilíndrica de plástico quedando sólo expuesta la porción tratada de la espalda. El animal provisto de máscara se introduce en una jaula de insectos llena de moscas de establo o de mosquitos de la fiebre amarilla. En el ensayo se utilizan aproximadamente de 500 a 1.000 insectos. La coba
- 10. ya tratada se expone al ensayo con insectos durante un período de 5-10 minutos, inicialmente, y a un postratamiento de 3 horas y entonces, sobre una base diaria, hasta que acaba la actividad de repelencia del compuesto. La actividad de repelencia residual de un compuesto se considera acabada cuando
- 15. tres o más de los insectos de ensayo se alimentan de la cobaya durante el período de exposición. - - - - -



Tiempo de protección

<u>Compuesto</u>	<u>Mosca de establo</u>	<u>Mosquito de la fiebre amarilla</u>
1	4 días (D)	7 días (D)
2	0,5 horas (H)	0,5 horas (H)
3	2D	8D
4	3D	8D
5	3H	3H
6	3H	3H
7	3H	3H
8	4D	3H
9	3H	3H
10	2D	3H
11	3H	1D
17	1D	1D
19	3H	3H
20	3H	3H
20A	4D	1D
20B	3H	1D
21	3D	2D
22	1D	2D
23	2D	3H
24	3D	3H
25	4D	3H
26	1D	3H
27	3H	3H
28	3H	3H
29	2D	1D
30	2D	2D
31	3D	1D
32	2D	2D
35	17D	20D
36	4D	4D
37	7D	12D
38	8D	8D

Tiempo de protección

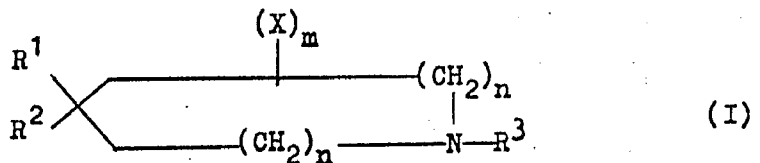
<u>Compuesto</u>	<u>Mosca de establo</u>	<u>Mosquito de la fiebre amarilla</u>
39	NA (no activo)	0,5H
40	3D	6D
41	NA	3H
47	0,5H	2+D
48	2D	2D
50	1D	0,5H
51	2D	0,5H
52	2D	3H
53	0,5H	NA
54	NA	0,5H
55	8D	8D
56	2D	NA
57	7D	7D
58	0,5H	2D
59	0,5H	2D
60	3H	3D
61	3H	2D
62	3H	3H
63	2D	3H
64	2D	3H
65	3H	3H
66	3H	3H
67	NA	0,5H
68	0,5H	0,5H
69	NA	0,5H
70	3H	3H
71	3H	3H
72	6D	7D
73	NA	2D
74	0,5H	NA
75	0,5H	0,5H
76	4D	3H
77	3H	3H
78	6D	6D

REIVINDICACIONES

1.- Método de preparar una composición envasada repelente de artrópodos, caracterizado porque comprende las etapas de: - - - - -

5. (i) disponer un repelente químico de artrópodos en forma de una composición líquida, semisólida o en polvo mediante el uso de por lo menos un coadyuvante para el mismo que incluye un vehículo del repelente, siendo el repelente químico: - - - - -

10. (1) Un compuesto de la fórmula: - - - - -



15. en la que R¹ es hidrógeno, alquilo o alquenoilo, R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcóxicarbonilo, aralquilo o arilo mononuclear, ó R¹ y R² están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de carbono al que están fijados, un grupo hidrocarbúrico cicloalifático saturado o insaturado cuyo anillo está opcionalmente (a) sustituido y/o (b) interrumpido por un heteroátomo de oxígeno, R³ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo (C₁-C₅), alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo o el grupo

5. $-C(=Y)NR^4R^5$, en que Y es O ó S y (a) R^4 es hidrógeno y R^5 es alquilo, cicloalquilalqueno, alcóxicarbonilo o alcóxicarbonilalquilo ó Y (b) R^4 y R^5 están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados, un grupo heterocíclico, X es alquilo, alcoxí, alcóxicarbonilalquilo o ciano, m es 0 o un entero igual a 1 ó 2 y n y n' son enteros iguales a 1 ó 2; - -

10. (2) Un compuesto como el definido antes en (1) modificado en que el anillo heterocíclico ilustrado en la fórmula I contiene un doble enlace pero con la exclusión de los compuestos en los cuales, en el anillo que contiene nitrógeno ilustrado en la fórmula I, existe un doble enlace carbono-nitrógeno, n y n' son ambos 1 y R^1 y R^2 están unidos para formar, conjuntamente con el átomo de carbono fijado, un residuo 5,5-dimetilciclopentílico; o - - - - -

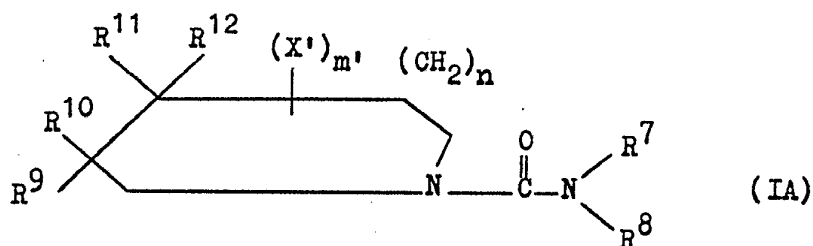
15. (3) Una sal de adición de ácido o una sal de amonio cuaternario de un compuesto como el definido antes en (1) ó (2), - - - - -

20. con las condiciones de que (A), cuando el anillo ilustrado en la fórmula I está saturado, (a) X es alcóxicarbonilalquilo y m es por lo menos uno ó (b) R^3 es hidroxialquilo (C_1-C_5) o el grupo $-C(=Y)NR^4R^5$, y de que (B) cuando R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, R^3 es el grupo $-C(=Y)NR^4R^5$, y - - - - -

25.

(ii) la etapa adicional de cargar un receptáculo con la composición definida en la etapa (i) o formar un envase alrededor de una cantidad predeterminada de la composición. - - - - -

5. 2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho repelente es un compuesto como el definido en (1) ó (2), en el que, en la fórmula I, R¹ es hidrógeno, alquilo o alquenoilo, R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo mononuclear ó R¹ y R² están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de carbono al que están fijados, un residuo cicloalquílico o cicloalcoxi o un residuo cicloalquílico puenteado con un grupo metileno, R³ es hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo (C₁-C₅), alcóxicarbonilo o el grupo -C(=Y)NR⁴R⁵ en que Y es O ó S y (a) R⁴ es hidrógeno y R⁵ es alquilo, alquenoilo o alcóxicarbonilo o (b) R⁴ y R⁵ están unidos y forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados, un grupo heterocíclico, X es alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilalquilo o ciano, m es 0 ó un entero igual a 1 ó 2 y n y n' son enteros iguales a 1 ó 2, o dicho repelente es un compuesto de la fórmula: - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.



en la que (a) R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo (C₁-C₅) o alcóxi

5. xicarbonilalquilo (C_3-C_{11}) o (b) R^7 y R^8 son grupos alquile-
no, que están unidos para formar, conjuntamente con el átomo
de nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico
de 5 ó 6 miembros, X' es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) o alcoxi-
carbonilalquilo (C_3-C_{11}), R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son hidrógeno o
los dos miembros de uno de los pares R^9/R^{10} y R^{11}/R^{12} están
unidos y forman, conjuntamente con el átomo de carbono al
que están fijados, un anillo cicloalquílico de 5 a 11 átomos
nucleares, n es 1 ó 2 y m' es 0, 1 ó 2 ó dicho repelente es
un compuesto como los definidos antes modificados en que el
anillo heterocíclico ilustrado en la fórmula IA contiene un
doble enlace, estando ausente el grupo $C(=O)NR^7R^8$ cuando
existe un doble enlace carbono-nitrógeno en el anillo ilus-
trado en la fórmula IA, conteniendo un grupo $-C(O)NR^7R^8$. - -
- 10.
15. 3.- Método según la reivindicación 1, caracteriza-
do porque dicho repelente es un compuesto como el definido
en la reivindicación 2, en que R^3 es distinto de hidroxi-al-
quilo (C_1-C_5), R^2 es sólo hidrógeno cuando R^3 es el grupo
 $-CONH$ -alquilo y n' es 1. - - - - -
20. 4.- Método según la reivindicación 1, caracteriza-
do porque dicho compuesto es 2-azaspiro-(5,5)-undeciltetrame-
tilenurea, 3-azaspiro-(5,5)-undeciltetrametilenurea, 2-azas-
piro-(5,5)-undec-7-enilpentametilenurea, 2-azaspiro-(5,5)-un-
dec-7-enilcarboetoximetilurea, 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enil-
tetrametilenurea, 2-metilpiperidinil-N-n-butilurea, 2,6-dime
- 25.

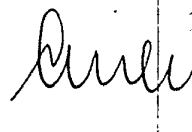
tilpiperidil-N-carbo-n-butoximetilurea, 2-azaspiro-(5,5)-undec-7-enilalilurea, 2-hidroxietyl-2-azaspiro-(5,5)-undec-7-eno ó 1-ciano-2-(2'-hidroxietyl)-7-metil-2-azaspiro-(5,5)-undec-8-eno. - - - - -

5. 5.- "METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION ENVASADA REPELENTE DE ARTROPODOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cincuenta hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 4 OCT. 1978

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.