

P.- 37.806

B 2669
E.U.S. 621766/621770/672427
ICB (AMS)

351402

Memoria descriptiva

20 APR 1968



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de ROHM AND HAAS COMPANY

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Independence Mall West, Filadelfia, Pensil-
vania, Estados Unidos de América

por: "UN METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION AGRONOMICA"

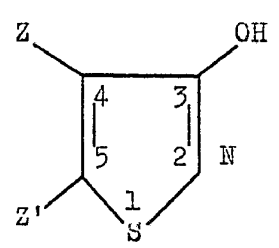
(Clase Internacional A01n C07d)

1 E AB



Este invento se refiere a 3-hidroxiisotiazoles (citados en lo que sigue algunas veces como "isotiazoles" o "hidroxiisotiazoles"), a la fabricación de los mismos, a composiciones biocidas de los mismos, y a su utilización para la represión de organismos vivos, y en particular microorganismos. Ciertos de estos isotiazoles son nuevos compuestos.

Los nuevos 3-hidroxiisotiazoles pueden ser representados por la fórmula



(I)

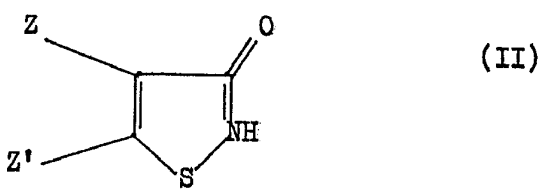
en que Z es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno o ciano; Z' es alcoholo inferior-sulfinilo, aralcohol-sulfinilo de hasta 8 átomos de carbono, alcoholo inferior-sulfonilo, aralcohol-sulfonilo de hasta 8 átomos de carbono, o aralcoholtio de hasta 8 átomos de carbono cuando Z es ciano; Z' es hidrógeno, aralcoholo de hasta 8 átomos de carbono, halógeno o haloalcoholo inferior cuando Z es alcoholo inferior o halógeno; Z' es aralcoholo de hasta 8 átomos de carbono, halógeno o haloalcoholo inferior cuando Z es hidrógeno; y Z' es alcoholo inferior cuando Z es alcoholo inferior.

Cuando se emplea la expresión "inferior" en unión con términos tales como por ejemplo alcoholo, alcohol-sulfinilo, alcohol-sulfonilo o haloalcoholo, se pretende indicar que la porción alcohólica del mismo tiene un contenido de



carbono de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, el alcohilo o la porción alcohólica puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo y similares.

Se deberá hacer observar en este momento que la mayor parte de los datos físicos disponibles sugiere que la fórmula I designe apropiadamente a los isotiazoles de este invento. Sin embargo, estos compuestos son tautoméricos con sus formas cetónicas, que pueden ser representadas por la siguiente fórmula:



Por esta razón, los isotiazoles pueden existir en una cualquiera de las configuraciones o en forma de una mezcla en cualquier proporción de ambas formas y, por lo tanto, cualquier referencia a cualquiera de las fórmulas presentes se pretende que incluya similarmente la otra.

Típicamente, Z puede ser hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, cloro, bromo o ciano.

Sustituyentes Z' representativos incluirán hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, bencilo, cloro, bromo, clorometilo, cloropropilo, bromometilo, bromoetilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, butilsulfinilo, bencilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, bencilsulfonilo y benciltio.

Compuestos típicos que caen dentro del alcance de este invento incluyen, por ejemplo:



- 4-bromo-3-hidroxiisotiazol,
- 4-cloro-3-hidroxiisotiazol,
- 4-bromo-5-clorometil-3-hidroxiisotiazol,
- 4-cloro-5-bromoetil-3-hidroxiisotiazol,
- 5 4-cloro-5-clorometil-3-hidroxiisotiazol,
- 5-bencil-3-hidroxiisotiazol,
- 5-bromo-3-hidroxiisotiazol,
- 5-cloro-3-hidroxiisotiazol,
- 4,5-dicloro-3-hidroxiisotiazol,
- 10 4,5-dibromo-3-hidroxiisotiazol,
- 4-cloro-5-bromo-3-hidroxiisotiazol,
- 4-bromo-5-cloro-3-hidroxiisotiazol,
- 4-cloro-5-bencil-3-hidroxiisotiazol,
- 4-bromo-5-bencil-3-hidroxiisotiazol,
- 15 4-metil-3-hidroxiisotiazol,
- 4-etil-3-hidroxiisotiazol,
- 4-butil-3-hidroxiisotiazol,
- 4-metil-5-etil-3-hidroxiisotiazol,
- 4,5-dimetil-3-hidroxiisotiazol,
- 20 4-metil-5-cloro-3-hidroxiisotiazol,
- 4-propil-5-cloro-3-hidroxiisotiazol,
- 4-butil-5-cloro-3-hidroxiisotiazol,
- 4-metil-5-bromo-3-hidroxiisotiazol,
- 4-etil-5-bromo-3-hidroxiisotiazol,
- 25 4-etil-5-bencil-3-hidroxiisotiazol,
- 4-propil-5-bencil-3-hidroxiisotiazol,
- 5-bromometil-3-hidroxiisotiazol,
- 5-clorometil-3-hidroxiisotiazol,
- 4-metil-5-clorometil-3-hidroxiisotiazol,
- 30 4-butil-5-bromometil-3-hidroxiisotiazol,



4-ciano-5-metilsulfinil-3-hidroxiisotiazol,
4-ciano-5-etilsulfinil-3-hidroxiisotiazol, 26
4-ciano-5-bencilsulfinil-3-hidroxiisotiazol,
4-ciano-5-metilsulfonil-3-hidroxiisotiazol,
5 4-ciano-5-butilsulfonil-3-hidroxiisotiazol,
4-ciano-5-bencilsulfonil-3-hidroxiisotiazol,
4-ciano-5-benciltio-3-hidroxiisotiazol.

Generalmente, los isotiazoles aquí descritos pueden ser clasificados en diversos tipos dependiendo de sus sustituyentes en las posiciones 4 y 5. La preparación de estos compuestos es seguida con más facilidad por medio de esta clasificación. Dichos tipos de compuestos son tal como se enumera seguidamente.

A. 4-halo-3-hidroxiisotiazol, 4-halo-5-aralcohol-3-hidroxiisotiazol; 4-halo-5-haloalcohol-3-hidroxiisotiazol.

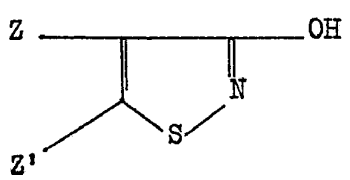
B. 5-halo-3-hidroxiisotiazol, 4,5-dihalo-3-hidroxiisotiazol; 4-alcohol-3-hidroxiisotiazol; 4,5-dialcohol-3-hidroxiisotiazol; 4-alcohol-5-halo-3-hidroxiisotiazol.

C. 5-haloalcohol-3-hidroxiisotiazol; 4-alcohol-5-haloalcohol-3-hidroxiisotiazol; 4-alcohol-5-aralcohol-3-hidroxiisotiazol, 5-aralcohol-3-hidroxiisotiazol.

D. 4-ciano-5-alcohilsulfinil-3-hidroxiisotiazol; 4-ciano-5-aralcohilsulfinil-3-hidroxiisotiazol; 4-ciano-5-aralcohiltio-3-hidroxiisotiazol.

E. 4-ciano-5-alcohilsulfonil-3-hidroxiisotiazol; 4-ciano-5-aralcohilsulfonil-3-hidroxiisotiazol.

Los compuestos del tipo A se preparan por halogenación de 3-hidroxiisotiazol ó de 3-hidroxiisotiazoles sustituidos. Así, se crea un procedimiento para la preparación de un isotiazol de fórmula



5

en que Z es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno o ciano y Z' es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, haloalcoholo inferior o aralcoholo de hasta 8 átomos de carbono, a condición de que al menos uno de Z y Z' sea halógeno, en

10

que se halogena un isotiazol de dicha fórmula en que al menos uno de Z y Z' es hidrógeno. El compuesto primeramente citado es conocido en la bibliografía y puede ser sintetizado a partir de propiolamida por el método de W. D. Crow y N. J. Leonard, J. Org. Chem., 30, 2660-2665 (1965). La

15

preparación de los isotiazoles sustituidos, es decir 5-aralcohol-3-hidroxiisotiazol y 5-haloalcohol-3-hidroxiisotiazol se indica seguidamente bajo los compuestos del tipo G. Aunque se puede emplear cualquier agente halogenante en esta reacción, se prefieren bromo y cloro. Es deseable

20

efectuar la reacción de halogenación en un disolvente orgánico inerte. Hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos halogenados, hidrocarburos alifáticos halogenados, cetonas, ésteres y amidas son representativos de dichos disolventes. La reacción es exotérmica y transcurre con

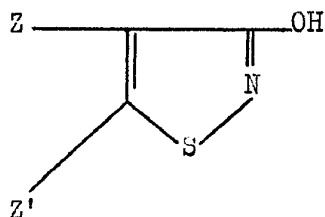
25

facilidad cuando se conduce desde la temperatura ambiente (25°C) hasta -20°C ó menos. Generalmente, se utilizan cantidades equimolares de los reaccionantes.

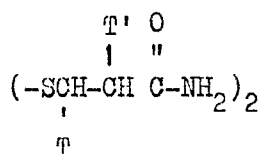
30

Todos los compuestos que caen dentro de la categoría del tipo B pueden ser preparados por el cierre de ciclo de una disulfuroamida. Así, se crea un procedimiento para

la preparación de un compuesto de fórmula



5 en que cada uno de los Z y Z' son hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior, caracterizado porque una disulfuro-amida de fórmula



15 en que cada uno de T y T' son hidrógeno o metilo, es hecha reaccionar con un agente de cierre de ciclo y, si es necesario, un agente halogenante. Dicho cierre de ciclo se efectúa usualmente haciendo reaccionar la disulfuro-amida con un agente halogenante. Agentes halogenantes típicos incluyen cloro, bromo, cloruro de sulfurilo, bromuro de sulfurilo, N-clorosuccinimida, N-bromo-succinimida y similares. Cloro y cloruro de sulfurilo son los agentes halogenantes preferidos.

20 El cierre de ciclo de la disulfuro-amida tendrá lugar cuando se empleen en la reacción 3 equivalentes molares de agente halogenante, o para ser más específico halógeno. Proporcionando un exceso de agente halogenante, la isotiazolona puede ser halogenada en las posiciones 4 y/o 5. Cuando se dispone de 5 equivalentes molares de agente halogenante, tendrá lugar la mono-halogenación. Para la di-halogenación, se requieren 7 equivalentes molares de agente

25

30

halogenante.

76A



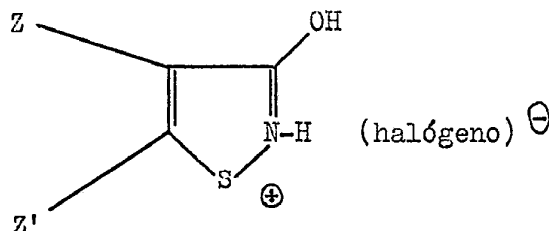
La preparación de los isotiazoles que tienen las po-
siciones 4 y 5 sustituidas con diferentes halógenos se
efectúa por la halogenación de una isotiazolona ya haloge-
nada en una de las dos posiciones en cuestión. Por ejem-
plo, si se desea una 4-bromo-5-cloro-3-isotiazolona, enton-
ces ésta se puede obtener por bromación de una 5-cloro-3-
isotiazolona o por la cloración de una 4-bromo-3-isotiazol-
ona. Desde luego, la isotiazolona de partida se prepara
por el cierre de ciclo de una disulfuro-amida tal como se
describe aquí. Los procedimientos y variaciones presentes
para lo que se puede denominar "halogenación secundaria"
serán evidentes para un técnico en la materia.

La temperatura no es crítica para el procedimiento de
reacción; es decir, el cierre de ciclo se desarrollará a
cualquier temperatura. De forma general y preferible, se
llevará a cabo dentro del margen de 0°C a 100°C.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente no acuoso
inerte, tal como benceno, tolueno, xileno, acetato de etil-
o, dicloruro de etileno y similares.

Se forman sales de isotiazolonio junto con las isotia-
zolonas durante el procedimiento de cierre de ciclo. Dichas
sales tienen la siguiente estructura:

25



30

en que Z y Z' son como anteriormente. Cuando se desea o se



necesita, se pueden incorporar un agente de barrido ^{26 Adm} o fija

5 dor de ácido en el medio de reacción para evitar la forma-
ción de sal de isotiazolonio. Agentes fijadores típicos
que se pueden utilizar de esta manera incluirán bases de
amina terciaria, tales como por ejemplo piridina, y trietil-
amina. Se deberá hacer observar en este momento que las sa-
les de isotiazolonio también pueden ser transformadas o
neutralizadas para formar isotiazolonas libres poniéndolas
en contacto con agua o bases orgánicas débiles. Desde lue-
go, dichos procedimientos se encuentran dentro de las posi-
10 bilidades de un experto en la materia.

Cualquiera de las técnicas conocidas puede ser emplea-
da para separar los productos preparados por el nuevo pro-
cedimiento aquí descrito desde la solución de reacción.

15 Generalmente, la separación implicará destilación, crista-
lización, filtración y similares.

Las disulfuro-amidas que son cicladas para formar las
isotiazolonas son conocidas y pueden ser preparadas de di-
versas maneras. Típicamente, un acrilato o ácido acrílico
20 monosustituído o disustituído en las posiciones alfa o beta
es hecho reaccionar con ácido tiol acético. Después de
completarse la reacción, el producto es hidrolizado para
obtener un ácido beta-mercaptopropiónico el cual, a su vez,
es oxidado para formar el ácido del disulfuro. Este mate-
25 rial es convertido después en un disulfuro-cloruro de diá-
cido y, a su vez, es tratado con amoníaco o derivados de
amoníaco sustituidos, tales como alcoholamina, anilina,
amida, cianamida, sulfonamida, urea, y similares. Tal como
se ha indicado anteriormente, se pueden emplear numerosos
30 procedimientos para obtener estas disulfuro-amidas, y mu-

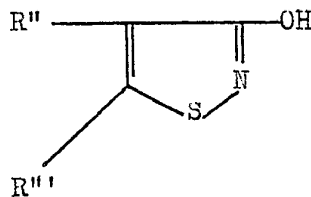


chas están disponibles con facilidad en cantidades comer-
 ciales. Desde luego, existirán variaciones en sus prepara-
 ciones, dependiendo de los sustituyentes que se han de em-
 plear en cualquier caso particular.

5 Además, los 4,5-dihalo-3-hidroxiisotiazoles pueden
 ser preparados por halogenación de un 5-halo-3-hidroxiiso-
 tiazol, tal como se ha descrito para los compuestos del
 tipo A.

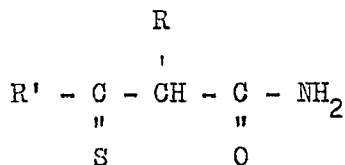
Los compuestos del tipo C se preparan por el método
 10 de Goerdeler y Mittler descrito en Chem. Ber., 96,
 944-954 (1963). Esto implica la halogenación de una beta-
 tiocetoamida sustituida en un disolvente de éster orgánico
 inerte tal como acetato de etilo. Así, se crea un procedi-
 miento para la preparación de un isotiazol de fórmula

15



20 en que R''' es aralcohilo de hasta 8 átomos de carbono o
 haloalcohilo inferior cuando R'' es hidrógeno, alcohilo in-
 ferior o halógeno; y R''' es alcohilo inferior cuando R'' es
 alcohilo inferior, caracterizado porque una betatiocetoami-
 da sustituida de fórmula

25

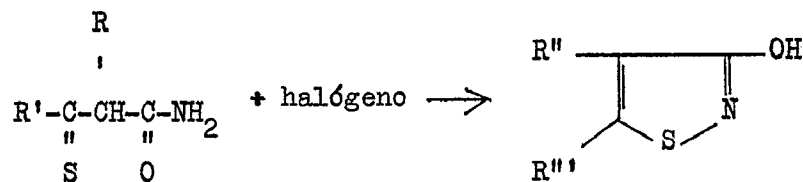


30 en que R es H o alcohilo inferior y R' es aralcohilo de



hasta 8 átomos de carbono o alcoholo inferior, es hecha reaccionar con un agente halogenante en un disolvente orgánico inerte. Dicha reacción puede ser representada por la siguiente ecuación:

5



10

en que R es hidrógeno o alcoholo inferior, R' es aralcoholo de hasta 8 átomos de carbono o alcoholo inferior; R'' es aralcoholo de hasta 8 átomos de carbono o haloalcoholo inferior cuando R'' es hidrógeno, alcoholo inferior o halógeno; y R''' es alcoholo inferior cuando R'' es alcoholo inferior.

15

Tal como es evidente a partir de la anterior ecuación, no solamente los compuestos del tipo C, sino también los 4-halo-5-aralcohol-3-hidroxiisotiazoles y 4-halo-5-haloalcohol-3-hidroxiisotiazoles designados como compuestos del tipo A pueden ser preparados también de esta manera. Además, los 4,5-dialcohol-3-hidroxiisotiazoles del tipo B se obtienen con facilidad similarmente de esta manera.

20

Agentes halogenantes representativos son bromo y cloro.

25

Aunque la reacción es esencialmente equimolar, se requieren 2 moles de agente halogenante por mol de tiocetoamida en la preparación de los 4-halo-5-aralcohol-3-hidroxiisotiazoles y de los 5-haloalcohol-3-hidroxiisotiazoles.

30

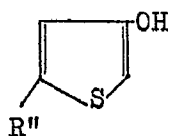
Similarmente, se necesitan 3 moles de agente halogenante



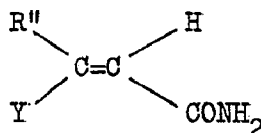
25
por mol de tiocetoamida en la preparación de los 4-halo-

5-haloalcohol-3-hidroxiisotiazoles. La reacción transcurre con facilidad a una temperatura dentro del margen de aproximadamente 40°C a 0°C o menos.

5 Otro procedimiento para preparar los 5-aralcohol-3-hidroxiisotiazoles del tipo C es el de Crow y Leonard que se indica en la referencia del Journal of Organic Chemistry anteriormente citada. Su método implica la conversión de una tiocianoacrilamida o tiosulfato-acrilamidabeta sustituida en el hidroxisotiazol. Así, se crea un procedimiento para la preparación de un isotiazol de fórmula

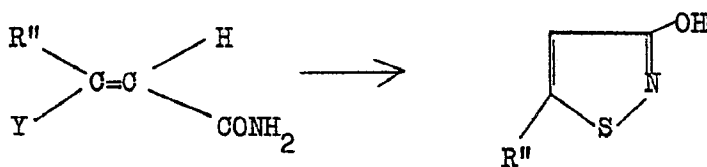


en que R'' es aralcoholo de hasta 8 átomos de carbono, caracterizado porque una acrilamida de fórmula



en que Y es $-\text{SCN}$ o $-\text{S}_2\text{O}_3^\ominus$, es tratada con un agente de cierre de ciclo.

25 Esta reacción puede ser representada por la siguiente ecuación:

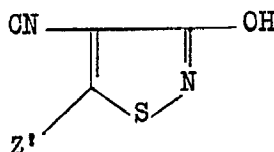




en que R" es aralcohilo de hasta 8 átomos de carbono e⁷⁰ Y es -SCN o -S₂O₃[⊖]. Preferiblemente, la conversión de la tiocianoacrilamida o tiosulfatoacrilamida sustituida en el hidroxisotiazol se efectúa por tratamiento de la misma con un ácido, tal como por ejemplo ácido sulfúrico. Sin embargo, cuando Y es SCN, entonces se utilizan también con facilidad sales de metal de transición, tales como sulfato de níquel, sulfato ferroso, sulfato férrico, sulfato de cobre y similares. De manera similar, cuando Y es S₂O₃[⊖] la conversión se puede efectuar también con yodo.

La preparación de la tiocianoacrilamida y de la tiosulfatoacrilamida tal como se pensó por Crow y Leonard se efectúa haciendo reaccionar una propiolamida sustituida con ácido tiociánico o con tiosulfato.

Los compuestos del tipo D, con la excepción de los 4-ciano-5-aralcohiltio-3-hidroxisotiazoles, se preparan oxidando un 4-ciano-3-hidroxi-5-alcohol- o aralcohol-tioisotiazol. Así, se crea un procedimiento para la preparación de un isotiazol de fórmula



en que Z' es alcohol inferior-sulfinilo, alcohol-sulfinilo de hasta 8 átomos de carbono, alcohol inferior-sulfinilo, alcohol-sulfinilo de hasta 8 átomos de carbono, caracterizado porque un 4-ciano-3-hidroxi-5-alcohol- o -alcohol-tioisotiazol correspondiente es hecho reaccionar con un agente oxidante. Este último compuesto es pre-



parado por la reacción de un halogenuro de alcoholo o halogenuro de aralcoholo (yoduro de metilo, yoduro de etilo, cloruro de bencilo, etc) con 3-hidroxi-5-mercapto-4-isotiazol seguido por acidificación. Este procedimiento está

5 descrito en la bibliografía por W. R. Hatchard, J. Org. Chem., 28, 2163-2164 (1963). Agentes oxidantes incluirán, por ejemplo, perácidos orgánicos tales como ácido peracético, ácido meta-cloroperbenzoico y ácido perftálico, o

10 agentes oxidantes inorgánicos tales como peróxido de hidrógeno o ácido nítrico. El oxidante se emplea en cantidades sustancialmente equimolares con el isotiazol. Una temperatura de 40°C a 0°C o menos es satisfactoria para la

15 reacción, que se lleva a cabo generalmente en un disolvente orgánico inerte. Disolventes representativos que se pueden utilizar de esta manera incluyen hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos y alifáticos clorados, cetonas, ésteres, amidas y similares.

Los 4-ciano-5-aralcoholtio-3-hidroxiisotiazoles se

20 preparan haciendo reaccionar 3-hidroxi-5-mercapto-4-isotiazol con un halogenuro de aralcoholo, tal como cloruro de bencilo.

Los hidroxiisotiazoles del tipo E se preparan por los mismos métodos generales empleados para la preparación de

25 los compuestos del tipo D excepto que se requieren dos moles de agente oxidante por mol de 4-ciano-3-hidroxi-5-alcohol- o aralcohol-tioisotiazol.

A título de demostración, se ofrecen los siguientes ejemplos para ilustrar este invento y no han de ser considerados como limitaciones del mismo. En dichos ejemplos,

30



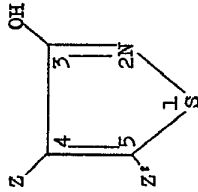
Las partes están en peso, salvo que se indique otra cosa.
Los Ejemplos 1 a 10 están tabulados en la Tabla I, en la
que se indican sus realizaciones, análisis elementales y
puntos de fusión. Las preparaciones específicas de los
5 Ejemplos 1, 8, 9 y 10 están indicadas inmediatamente des-
pués.



APR 1966

TABLA I

EJEMPLOS DE 3-HIDROXIISOTIAZOLES



A N A L I S I S[#]

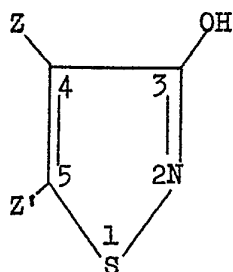
Ejemplo nº	Z	Z'	p. de f.	A N A L I S I S [#]				Halógeno
				C	H	N	S	
1	Br	H	193-195	20,20(20,0)	1,17(1,1)	7,73(7,8)	17,31(17,7)	Br, 45,09(44,4)
2	Cl	H	165-170	27,61(26,6)	1,95(2,5)	9,73(10,3)	21,78(23,6)	Cl, 26,15(26,2)
3	H	Cl	95-96	26,20(26,5)	1,22(1,4)	10,11(10,3)	23,39(23,6)	Cl, 26,26(26,20)
4	Br	Cl	145-147	17,43(16,8)	0,61(0,5)	6,65(6,5)	15,17(15,0)	Cl, 16,67(16,5) Br, 33,81(37,2)
5	Cl	Cl	151-154	21,61(21,1)	0,61(0,6)	7,86(8,2)	18,58(18,8)	Cl, 40,35(41,7)
6	CH ₃	H	81-105	40,60(41,7)	4,39(4,4)	11,60(12,2)	25,6(27,8)	
7	CH ₃	Cl	122	32,48(32,2)	3,45(2,7)	9,36(9,4)	19,20(21,5)	Cl, 22,58(23,8)
8 ^{###}	-	-	177-180	24,57(24,7)	2,76(2,1)	7,21(7,2)	16,21(16,5)	Br, 41,12(41,2)
9	CN	SOCH ₃	180-186	31,77(31,9)	2,33(2,1)	14,36(14,6)		
10	CN	SO ₂ CH ₃	231-233	29,76(29,4)	1,89(1,9)	13,22(13,7)	30,11(31,3)	

[#]El número entre paréntesis representa el valor teórico, calculado utilizando la fórmula empírica de cada compuesto.

^{###}Una mezcla que comprende 4-bromo-5-metil-3-hidroxiisotiazol y bromhidrato de 5-metil-3-hidroxiisotiazol.

TABLA I

EJEMPLOS DE 3-HIDROXIISOTIAZOLES



Ejemplo nº	Z	Z'	p. de f.	C	H	N
1	Br	H	193-195	20,20(20,0)	1,17(1,1)	7,73(
2	Cl	H	165-170	27,61(26,6)	1,95(1,5)	9,73(
3	H	Cl	95-96	26,20(26,5)	1,22(1,4)	10,11(
4	Br	Cl	145-147	17,43(16,8)	0,61(0,5)	6,65(
5	Cl	Cl	151-154	21,61(21,1)	0,61(0,6)	7,86(
6	CH ₃	H	81-105	40,60(41,7)	4,39(4,4)	11,60(
7	CH ₃	Cl	122	32,48(32,2)	3,45(2,7)	9,36(
8 ^{***}	-	-	177-180	24,57(24,7)	2,76(2,1)	7,21(
9	CN	SOCH ₃	180-186	31,77(31,9)	2,33(2,1)	14,36(
10	CN	SO ₂ CH ₃	231-233	29,76(29,4)	1,89(1,9)	13,22(

^{**}El número entre paréntesis representa el valor teórico, calculado utilizando la fórmula empírica de cada compuesto.

^{***}Una mezcla que comprende 4-bromo-5-metil-3-hidroxiisotiazol y bromhidrato de 5-metil-3-hidroxiisotiazol.



ABR. 1966

ANALISIS^{II}

<u>N</u>	<u>S</u>	<u>Halógeno</u>
7,73(7,8)	17,31(17,7)	Br, 45,09(44,4)
9,73(10,3)	21,78(23,6)	Cl, 26,15(26,2)
10,11(10,3)	23,39(23,6)	Cl, 26,26(26,20)
6,65(6,5)	15,17(15,0)	Cl, 16,67(16,5) Br, 33,81(37,2)
7,86(8,2)	18,58(18,8)	Cl, 40,35(41,7)
11,60(12,2)	25,6(27,8)	
9,36(9,4)	19,20(21,5)	Cl, 22,58(23,8)
7,21(7,2)	16,21(16,5)	Br, 41,12(41,2)
14,36(14,8)		
13,22(13,7)	30,11(31,3)	

lado

EJEMPLO 1



Preparación de 4-bromo-3-hidroxiisotiazol:

A una solución de 5,1 partes (0,05 moles) de 3-hidroxiisotiazol en 90 partes de acetato de etilo, se añadieron gota a gota 8,0 partes (0,05 moles) de bromo. Después de agitar durante 12 horas, la suspensión resultante fué filtrada para producir 3,0 partes de bromhidrato de 4-bromo-3-hidroxiisotiazol, p. de f. 188°C (con descomposición). La evaporación del filtrado en acetato de etilo dejó 3,7 partes de 4-bromo-3-hidroxiisotiazol sólido blanco que tenía un punto de fusión de 193 a 195°C.

EJEMPLO 8

Halogenación de 2-beta-tiocetoamida:

126,7 partes (0,826 moles) de clorhidrato de tioacetamida fueron suspendidas en 2250 partes de acetato de etilo y fueron tratadas gota a gota a 0°C con 264 partes (1,652 moles) de bromo en un volumen igual de acetato de etilo. Después de agitar durante 12 horas a 25°C, la suspensión fué filtrada para producir 60,2 partes de un producto que era principalmente una mezcla de 4-bromo-5-metil-3-hidroxiisotiazol y de bromhidrato de 5-metil-3-hidroxiisotiazol que tenía un punto de fusión de 177 a 180°C.

EJEMPLO 9

Preparación de 5-metilsulfinil-4-ciano-3-hidroxiisotiazol:

Una solución de 4,1 partes (0,024 moles) de 5-metil-4-ciano-3-hidroxiisotiazol en 400 partes de acetona fué tratada a 25°C con 40 partes de una solución en acetona que contenía 8,2 partes (0,025 moles) de ácido meta-cloroperbenzoico. Después de agitar durante 1,5 horas, la acetona fué evaporada para dejar un residuo sólido amarillo el cual,



después de tratamiento con éter dietílico, dió 1,2 partes
de 5-metilsulfinil-4-ciano-3-hidroxiisotiazol sólido que
tenía un punto de fusión de 180 a 186°C (con descomposi-
ción).

5

EJEMPLO 10

Preparación de 5-metilsulfonil-4-ciano-3-hidroxiisotiazol:

Una solución de 4,1 partes (0,024 moles) de 5-metil-
sulfinil-4-ciano-3-hidroxiisotiazol en 400 partes de aceto-
na fué tratada a 25°C con 40 partes de una solución en
10 acetona que contenía 16,4 partes (0,05 moles) de ácido meta-
cloroperbenzoico. Después de agitar durante 2 días, la ace-
tona fué evaporada para dejar un residuo sólido amarillo
el cual, después de tratamiento con éter dietílico, dió
2,0 partes de 5-metilsulfonil-4-ciano-3-hidroxiisotiazol
15 sólido que tenía un punto de fusión de 231-233°C (con des-
composición).

EJEMPLO 11

Preparación de 3-hidroxiisotiazol y de 5-cloro-3-hidroxiiso- tiazol:

20 En un matraz de tres bocas de un litro, equipado con
un agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo, se
mezclaron 500 ml de dicloruro de etileno y 20,8 g (0,1 mo-
les) de ditioldipropionamida. Esta mezcla fué agitada a
10-15°C y se añadieron gota a gota durante 2 horas 42,5 g
25 (0,306 moles) de cloruro de sulfurilo. Al completarse la
adición, la suspensión de reacción fué dejada calentarse
moderadamente hasta 25-30°C y fué agitada durante la noche
para asegurar una reacción completa. La suspensión de
reacción fué filtrada después, y el precipitado fué digeri-
30 do en 150 ml de agua caliente. La solución acuosa fué fil-



trada para eliminar algo de material insoluble y después
2 3
fué enfriada en hielo para producir, después de filtrar y
secar, 4,0 g de 5-cloro-3-hidroxiisotiazol en forma de un
sólido cristalino de color tostado de p. de f. 95-96°C.

5 Después, el filtrado acuoso fué extraído continuamente con
éter; el extracto en éter fué secado sobre sulfato de mag-
nesio y fué evaporado para dejar 11,1 g de 3-hidroxiisotia-
zol que cristalizó después de enfriar para formar un sólido
10 cristalino blanco, p. de f. 75-76°C a partir de benceno
y hexano.

EJEMPLO 12

Preparación de 4-metil-3-hidroxiisotiazol y de 5-cloro-4-
metil-3-hidroxiisotiazol:

11,8 g (0,05 moles) de la disulfuro-amida, ditiódiiso-
15 butiramida, fueron suspendidos en 200 ml de dicloruro de
etileno. Se añadió lentamente, a 20-25°C, una solución de
21,3 g (0,15 moles) de cloruro de sulfurilo en 30 ml de di-
cloruro de etileno. Después de la adición, la suspensión
fué agitada durante la noche para asegurar una reacción
20 completa. Acto seguido, la filtración dió 9,15 g de una
mezcla de cloruros de isotiazolonio sólidos, que fueron ca-
lentados en 100 ml de agua y filtrados para producir, des-
pués de secar, 2,85 g de 5-cloro-4-metil-3-hidroxiisotia-
zol, p. de f. 122°C. El subsiguiente enfriamiento de la
25 solución acuosa en hielo produjo 2,4 g de 4-metil-3-hidro-
xiisotiazol sólido de p. de f. 100-105°C.

EJEMPLO 13

Preparación de 4-bromo-5-cloro-3-hidroxiisotiazol:

A una solución de 100 ml de acetato de etilo y 6,8 g
30 (0,05 moles) de 5-cloro-3-hidroxiisotiazol, preparada de



20 AB

acuerdo con el Ejemplo 1, se añadió a 0°C una solución de 8 g (0,05 moles) de bromo en 25 ml de acetato de etilo.

Después de la adición, la solución de reacción roja fué calentada moderadamente hasta la temperatura ambiente y,

5 después de 1 hora, el disolvente fué eliminado bajo presión reducida para dejar 13,7 g de sólido de color naranja oscuro. El tratamiento de este sólido con agua dejó, después de secar, 8,7 g de 4-bromo-5-cloro-3-hidroxiisotiazol p. de f. 145-147°C a partir de acetato de etilo.

10

EJEMPLO 14

Preparación de 4,5-dicloro-3-hidroxiisotiazol:

15

A 100 ml de una solución en acetato de etilo de 5,1 g (0,050 moles) de 3-hidroxiisotiazol preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, se añadieron 6,75 g (0,050 moles) de cloruro de sulfurilo durante 20 minutos a 60°C. Se formó de una sola vez un precipitado blanco. Después de agitar durante 2 horas, se calentó moderadamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fué filtrada de una pequeña cantidad de material sólido y el disolvente fué eliminado bajo presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 3,7 g de sólido gomoso, el cual por tratamiento por agua y secado, dió 3,2 g de 4,5-dicloro-3-hidroxi-isotiazol, de p. de f. 151-154°C después de cristalización a partir de benceno y etanol.

25

Los nuevos hidroxisotiazoles de este invento son compuestos activos como biocidas, y, como tales, son apropiados para la represión de organismos vivos, y particularmente de microorganismos. Por esta razón, son agentes bactericidas, algicidas, fungicidas y pesticidas especialmente eficaces.

30

Además, estos nuevos compuestos poseen la inesperada propie-



dad de ser resistentes a la inhibición por aditivos o con-
 taminantes comunes tales como lecitina, suero de caballo
 normal, alcoholbenceno-sulfonatos, lanolina soluble en
 agua, cromato de sodio, nitrito de sodio, glicerina, pro-
 5 pilenglicol y similares.

Además de los nuevos 3-hidroxiisotiazoles sustituidos
 aquí descritos, se determinó también que varios hidroxii-
 sotiazoles conocidos exhiben similarmente actividad bioci-
 da. Estos compuestos, que eran conocidos en la bibliogra-
 10 fía, pero a los que no se había atribuido ninguna actividad
 biocida antes de la presente descripción, incluyen los si-
 guientes: 3-hidroxiisotiazol, 5-metil-3-hidroxiisotiazol,
 4-bromo-5-metil-3-hidroxiisotiazol y 4-ciano-5-metiltio-
 3-hidroxiisotiazol.

La evaluación fungicida de estos compuestos última-
 mente citados junto con los nuevos isotiazoles aquí des-
 critos se efectuó por el método normal de germinación de
 esporas en portaobjetos (véase Phytopathology, 33, 627
 (1943), utilizando esporas de Alternaria solani (Alt.),
 20 Sclerotinia fructicola (Scl) y Stemphylium sarcinaeforma
 (Stem) o Botrytis cinerea (Bot.). Los valores obtenidos
 para la concentración en partes por millón (p.p.m) que re-
 primía eficazmente 50% de las esporas (DE₅₀), están dados
 en la tabla II.

La actividad antibacteriana fué evaluada por el En-
 sayo de Dilución en Serie (Ensayo de Concentración de
 caldo de cultivo) en que una serie de caldos de cultivo
 que contenían diluciones variables de un compuesto de ensa-
 yo y de un organismo, son divididos en mitades partiendo
 30 de 1:1000. Los valores obtenidos, que también están mostra-

dos en la Tabla II, representan la dilución máxima con la ²⁶ que el compuesto bajo evaluación hace completa la represión del organismo. Staphylococcus aureus (S. aureus) y Escherichia coli (E. coli) fueron los organismos bacterianos empleados en este ensayo.





TABLA II

ACTIVIDAD MICROBIOLOGICA

Ejemplo no	Evaluación fungicida			Stem (Bot. #)	Evaluación bacteriostática	
	Alt.	Scl.	S. aureus		E. coli	
1	200-1000	50-200	200-1000		1:8.000	1:4.000
2	-	-	-		1:8.000	1:8.000
3	<1	1-10	1-10 [#]		1:64.000	1:128.000
4	-	-	-		1:32.000	1:32.000
5	-	-	-		1:32.000	1:32.000
6	-	-	-		1:2.000	1:8.000
7	-	-	-		1:2.000	1:32.000
8	10-50	50-200	10-50		< 1:1.000	< 1:1.000
9	50-200	50-200	200-1000		1:1.000	1:1.000
10	50-200	200-1000	50-200		< 1:1.000	1:1.000
3-hidroxisotiazol	-	-	-		1:16.000	1:32.000
5-metil-3-hidroxisotiazol	10-50	10-50	200-1000		< 1:1.000	1:1.000
4-bromo-5-metil-3-hidroxisotiazol	50-200	200-1000	1-10		1:1.000	1:2.000
4-ciano-5-metil-3-hidroxisotiazol	50-200	50-200	50-200		1:2.000	< 1:1.000

TABLA II
ACTIVIDAD MICROBIOLÓGICA

<u>Ejemplo nº</u>	<u>Evaluación fungicida</u>		
	<u>Alt.</u>	<u>Scf.</u>	<u>Stc</u>
1	200-1000	50-200	200
2	-	-	
3	< 1	1-10	1
4	-	-	
5	-	-	
6	-	-	
7	-	-	
8	10-50	50-200	10
9	50-200	50-200	200
10	50-200	200-1000	50
3-hidroxiisotiazol	-	-	
5-metil-3-hidroxiisotiazol	10-50	10-50	200
4-bromo-5-metil-3-hidroxiisotiazol	50-200	200-1000	1
4-ciano-5-metil-3-hidroxiisotiazol	50-200	50-200	50



1

cida

Evaluación bacteriostática

<u>Stem(Bot. #)</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. coli</u>
200-1000	1:8.000	1:4.000
-	1:8.000	1:8.000
1-10 ³	1:64.000	1:128.000
-	1:32.000	1:32.000
-	1:32.000	1:32.000
-	1:2.000	1:8.000
-	1:2.000	1:32.000
10-50	< 1:1.000	< 1:1.000
200-1000	1:1.000	1:1.000
50-200	< 1:1.000	1:1.000
-	1:16.000	1:32.000
200-1000	< 1:1.000	1:1.000
1-10	1:1.000	1:1.000
50-200	1:2.000	< 1:1.000



Los isotiazoles seleccionados fueron evaluados también como algicidas por el ensayo de Fitzgerald (Applied Microbiology, 7, 205-211, número 4, 1959) y se encontró que eran excepcionalmente eficaces.

5 Una actividad fungicida adicional por parte de los hidroxiiisotiazoles fué demostrada por su utilización en aplicaciones de tratamiento de semillas. Por tratamiento de semillas se entiende la diseminación de un material activo como biocida sobre unas semillas sometidas al ataque de
10 microorganismos, y particularmente hongos, en una cantidad que es eficaz para reprimir dichos microorganismos sin afectar perjudicialmente a dichas semillas. En la mayor parte de las circunstancias, el material activo como biocida, en este caso los hidroxiiisotiazoles o composiciones de
15 los mismos, serán aplicados a la zona de superficie de las semillas que han de ser tratadas. Esto se puede lograr por medios variables comunes en el ramo, tales como suspensión, impregnación, espolvoreado, pulverización y similares.

La cantidad de hidroxiiisotiazol requerido para que
20 sea eficaz en una aplicación de tratamiento de semillas variará dependiendo de condiciones tales como el tipo de semilla, el método de aplicación, la tierra y las condiciones atmosféricas, y similares. Generalmente, una aplicación dentro del margen de aproximadamente 0,15625 a 12,5 g de
25 ingrediente activo, a saber el hidroxiiisotiazol por 1 kg de semillas será eficaz para reprimir cualquier microorganismo indeseable y proporcionar de esta manera protección para las semillas. Se prefiere una aplicación de agente activo dentro del margen de aproximadamente 0,625 a 6,25 g
30 por 1 kg de semillas.



26 A

Se empleó una técnica experimental para demostrar la eficacia de estos compuestos para el tratamiento de semillas. Esto implicaba suspender dos lotes de 100 semillas de maíz cada uno con el hidroxiiisotiazol en evaluación en una cantidad de 0,8 a 1,6 g por litro de semillas. Con fines de comparación, se incluyó también un testigo no tratado. Después de secar, las semillas fueron plantadas en una tierra con estiércol infestada con Pythium y que tenía un alto contenido de humedad. Las semillas de maíz fueron mantenidas en esta tierra durante una semana a aproximadamente 10°C para permitir la infección. Después de completarse este período de tiempo, la temperatura fué elevada y mantenida a aproximadamente 21 a 27°C para permitir la germinación de las semillas no infectadas. Se recontó el número de semillas que germinaron después del brote de las plantas y dichos datos están indicados en la Tabla III.

TABLA III

TRATAMIENTO DE SEMILLAS

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Número de plantas que germinan/200 semillas</u>
(no tratado)	10
5-cloro-3-hidroxiiisotiazol	122
4-bromo-5-cloro-3-hidroxiiisotiazol	104
4,5-dicloro-3-hidroxiiisotiazol	131
4-metil-5-cloro-3-hidroxiiisotiazol	94

La evaluación de los hidroxiiisotiazoles con respecto a la actividad pesticida demostró su excepcional represión de numerosos nemátodos ácaros, insectos tales como escarabajos y pulgones y similares. Algunos nemátodos, insectos y ácaros típicos, que fueron reprimidos cuando entraron en



contacto con los compuestos de este invento, incluyen lo:
siguientes: Meloidogyne hapla, Epilachna varivesta, Atta-
genus piceus, Tribolium confusum, Sitophilus granarius,
Tetranychus urticae, Musca domestica, Prodenia eridania,
5 Blattella germania, Myzus persicae.

Generalmente, la represión de un organismo vivo se
logra de acuerdo con este invento poniendo en contacto el
organismo con un hidroxisotiazol en una cantidad que es
eficaz para reprimir dicho organismo. Se puede emplear
10 cualquiera de las técnicas conocidas en el ramo para dise-
minar los hidroxisotiazoles de una manera que logre el
contacto deseado con el organismo que ha de ser reprimido.
La pulverización y la fumigación son típicas de dichas téc-
nicas.

15 Los compuestos de este invento pueden ser utilizados
en calidad de agentes destructores del limo, algicidas,
bactericidas, fungicidas o combinaciones de los mismos en
cualquier lugar y particularmente en medios acuosos tales
como, por ejemplo, sistemas de refrigeración con agua, pis-
20 cinas, procedimientos de tratamiento de pasta de papel,
etc. Además, estos compuestos y/o composiciones de los
mismos pueden servir para funciones tales como, por ejem-
plo, de agentes de conservación, especialmente agentes de
conservación de telas, aditivos para jabón, agentes sani-
25 tarios, y agentes de conservación para compuestos para el
trabajo de metales y similares.

En general, lugares sometidos al ataque por parte de
microorganismos pueden ser protegidos de acuerdo con este
invento incorporando en dichos lugares un hidroxisotia-
30 zol en una cantidad que es eficaz para reprimir dichos mi-



croorganismos. Desde luego, la cantidad exacta de hidroxii-
 sotiazol requerido variará con el medio que es protegido,
 con los microorganismos que son reprimidos, con los hidro-
 xiiisotiazoles particulares, o con las composiciones de los
 5 mismos que se emplean, y similares. Típicamente, en un
 medio líquido, se obtiene una excelente represión cuando
 los hidroxiiisotiazoles son incorporados en el margen de
 0,1 a 10.000 partes por millón (p.p.m) ó de 0,00001 a 1%
 basado en el peso de los medios. Se prefiere un margen de
 10 1 a 2000 ppm.

El término "represión", tal como se emplea en la memo-
 ria y en las reivindicaciones de este invento, se ha de
 considerar como cualquier medio que afecte desfavorable-
 mente la existencia o crecimiento de cualquier organismo
 15 o microorganismo vivo. Dichos medios pueden comprender una
 acción de destrucción completa, erradicación, interrup-
 ción del crecimiento, inhibición, reducción del número o
 cualquier combinación de los mismos.

Una sobresaliente actividad fungistática fué exhibida
 20 por los isotiazoles cuando éstos fueron empleados como
 agentes de conservación de pinturas y agentes fungistáti-
 cos para pinturas. La actividad microbiana en emulsiones
 de pintura con base acrílica es inhibida eficazmente quan-
 do estos compuestos son incorporados en la cantidad de
 25 aproximadamente 2,396 a 23,96 g ó más por litro de pintu-
 ra.

Los hidroxiiisotiazoles de este invento son especial-
 mente útiles como fungicidas agrícolas. Como tales, son
 particularmente valiosos cuando están formulados en una
 30 composición fungicida. Dichas composiciones comprenden nor-



malmente un vehículo agronómicamente aceptable y los co-
puestos aquí descritos, en calidad del agente o agentes
activos. Cuando es necesario o deseable, se pueden incor-
porar agentes tensioactivos u otros aditivos, para dar
5 mezclas uniformemente formuladas. Por "vehículo agronómi-
camente aceptable" se entiende cualquier sustancia que pue-
de ser utilizada para disolver, extender o difundir el
compuesto químico incorporado en ella sin perjudicar la
eficacia del agente tóxico y que no daña de forma permanen-
10 te a ambientes tales como la tierra, los equipos y las
cosechas agronómicas.

Para la utilización como pesticidas, los compuestos de
este invento son recogidos usualmente en un vehículo agro-
nómicamente aceptable o son formulados para hacerlos apro-
15 piados para la subsiguiente disseminación. Por ejemplo, los
hidroxiisotiazoles pueden ser formulados en forma de polvos
humectables, concentrados en emulsión, polvos para espol-
vorear, formulaciones granulares, aerosoles o concentrados
emulsificables flúidos. En dichas formulaciones, los hi-
20 droxiisotiazoles son extendidos con un vehículo líquido o
sólido y, cuando se desea, se incorporan similarmente agen-
tes tensioactivos apropiados.

Los compuestos de este invento pueden ser disueltos
en un líquido miscible con agua, tal como etanol, isopropa-
25 nol, acetona y similares. Dichas soluciones son extendidas
con facilidad en agua.

Los isotiazoles pueden ser recogidos o mezclados con
un vehículo sólido en forma de partículas finas tal como,
por ejemplo, arcillas, silicatos inorgánicos, carbonatos y
30 sílices. También se pueden emplear vehículos orgánicos. Se

preparan comúnmente concentrados de polvo para espolvorear en los que los hidroxisotiazoles están presentes en el margen de 20 a 80%. Para las aplicaciones finales, estos concentrados son extendidos normalmente con sólido adicional desde aproximadamente 1 a 20%.



Las formulaciones de polvo humectable son preparadas incorporando los compuestos de este invento en un vehículo sólido finamente dividido e inerte junto con un agente tensioactivo, que puede ser uno o más agentes emulsificantes, humectantes, dispersantes o esparcidores o mezclas de estos. Los hidroxisotiazoles están presentes usualmente en el margen de 10 a 80% en peso y los agentes tensioactivos en la cantidad de 0,5 a 10% en peso. Los agentes emulsificantes y humectantes comúnmente utilizados incluyen derivados polioxietilados de alcohilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos y alcohilaminas; alcohilarilenosulfonatos y sulfosuccinatos de dialcohilo. Los agentes esparcidores incluyen materiales tales como laurato de manitano y glicerina y un condensado de poliglicerina y ácido oleico modificado con anhídrido ftálico. Los agentes dispersantes incluyen materiales tales como la sal de sodio del copolímero de anhídrido maleico y una olefina tal como diisobutileno, ligninsulfonato de sodio y formaldehído-naftaleno-sulfonatos de sodio.

Un método conveniente para preparar una formulación sólida consiste en impregnar el agente tóxico de isotiazol sobre el vehículo sólido por medio de un disolvente volátil, tal como acetona. De esta manera, se pueden incorporar también agentes auxiliares, tales como activadores adhesivos, nutrientes para plantas, agentes sinérgicos y diversos



agentes tensioactivos.

Las formulaciones de concentrado emulsificable pueden ser preparadas disolviendo los isotiazoles de este invento en un disolvente orgánico agronómicamente aceptable y añadiendo un agente emulsificante soluble en el disolvente. Disolventes apropiados son usualmente inmiscibles con agua y pueden encontrarse en las clases de disolventes orgánicos de hidrocarburos, hidrocarburos clorados, cetonas, ésteres, alcoholes y amidas. Se emplean comúnmente mezclas de disolventes. Los agentes tensioactivos útiles como agentes emulsificantes pueden constituir de aproximadamente 0,5 a 10% en peso del concentrado emulsificable y pueden ser de carácter aniónico, catiónico o no iónico. Agentes tensioactivos aniónicos incluyen sulfatos o sulfonatos de alcohol, alcohilarileno sulfonatos y sulfosuccinatos. Agentes tensioactivos catiónicos incluyen sales de alcoholamina de ácidos grasos y sales cuaternarias alcohílicas de ácidos grasos. Agentes emulsificantes no iónicos incluyen aductos con óxido de etileno de alcoholfenoles, alcoholes grasos, mercaptanos y ácidos grasos. La concentración de los ingredientes activos puede variar desde 10 a 80%, preferiblemente en el margen de 25 a 50%.

Para la utilización como agentes fitopatogénicos, estos compuestos deberán ser aplicados en una cantidad eficaz suficiente para ejercer la deseada actividad biocida por técnicas bien conocidas en el ramo. Usualmente, esto implicará la aplicación de los hidroxisotiazoles a los lugares que han de ser protegidos en una cantidad eficaz cuando están incorporados en un vehículo agronómicamente aceptable. Sin embargo, en ciertos casos puede ser deseable



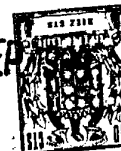
y conveniente aplicar los compuestos directamente sobre los lugares que han de ser protegidos sin el beneficio de cualquier cantidad sustancial de vehículo. Este es un método particularmente eficaz cuando la naturaleza física de los hidroxiiisotiazoles es tal que permite lo que es conocida como una "aplicación de bajo volumen", es decir cuando los compuestos están en forma líquida o son sustancialmente solubles en disolventes de punto de ebullición superior.

El grado de aplicación variará, desde luego, dependiendo de la finalidad de dicha aplicación, de los hidroxiiisotiazoles que se utiliza, de la frecuencia de diseminación, y similares.

Para utilizarse como bactericidas y fungicidas agrícolas, se pueden aplicar pulverizaciones diluídas en concentraciones de 0,06 a 24 g del ingrediente de hidroxiiisotiazol activo por 1 litro de pulverización. Se aplican usualmente en cantidades de 0,12 a 12 g por litro y preferiblemente de 0,15 a 6 g por un litro. En pulverizaciones más concentradas, el ingrediente activo es aumentado por un factor de 2 a 12. Con pulverizaciones diluídas, se efectúan usualmente aplicaciones a las plantas hasta que se alcanza el derrame, mientras que con pulverizaciones más concentradas o de bajo volumen, los materiales son aplicados en forma de nieblas.

Los compuestos de este invento pueden ser utilizados como los únicos agentes biocidas o pueden ser empleados en unión con otros fungicidas, insecticidas, acaricidas y pesticidas comparables.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el día 9 de Marzo de 1967, bajo los



Nos. 621.766 y 621.770 y el día 3 de Octubre de 1967, bajo el N^o 672.427, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

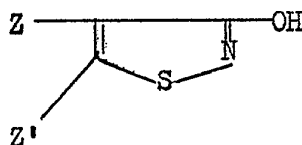
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un método de preparar una composición agronómica combinando un vehículo agronómico y un isotiazol, formando una solución o dispersión del isotiazol en el vehículo cuando dicho vehículo es líquido, o entremezclando los materiales cuando el vehículo es un sólido, caracterizado porque dicho isotiazol es de la fórmula

20



25

en que Z es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno o ciano y Z' es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, haloalcoholo inferior, aralcoholo de hasta 8 átomos de carbono y, cuando Z es ciano, Z' es alcoholo inferior-

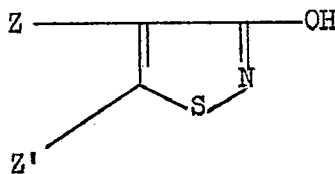
30

24 SEP 1969



sulfinilo, aralcohol-sulfinilo de hasta 8 átomos de carbono, alcohol inferior-sulfonylo, aralcohol-sulfonylo de hasta 8 átomos de carbono o aralcohol-tio de hasta 8 átomos de carbono.

5 2.- Un método de preparar una composición agronómica combinando un vehículo agronómico y un isotiazol, formando una solución o dispersión del isotiazol en el vehículo cuando dicho vehículo es líquido, o entremezclando los materiales cuando el vehículo es un
10 sólido, caracterizado porque dicho isotiazol es de la fórmula



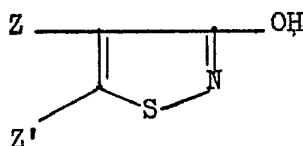
en que Z es hidrógeno, alcohol inferior, halógeno o ciano; Z' es alcohol inferior-sulfinilo, aralcohol-sulfinilo de hasta 8 átomos de carbono, alcohol inferior-sulfonylo, aralcohol-sulfonylo de hasta 8 átomos de carbono, cuando Z es ciano; Z' es hidrógeno, alcohol de hasta 8 átomos de carbono, halógeno o haloalcohol inferior, cuando Z es alcohol inferior o halógeno; Z' es aralcohol de hasta 8 átomos de carbono, halógeno o haloalcohol inferior cuando Z es hidrógeno; y Z' es alcohol inferior cuando Z es alcohol inferior.

25 3.- Un método para el tratamiento de lugares sometidos al ataque por organismos vivos, particularmente, los lugares que comprenden tierra, sistemas acu
30

24 SEP 1969



5
sos, semillas, sistemas de refrigeración por agua, piscinas, composiciones de tratamiento de pasta de papel, tejidos, jabones y pinturas, que comprende tratar dichos organismos o lugares con una cantidad eficaz de un isotiazol de fórmula.



10
en que Z es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno o ciano y Z' es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, haloalcoholo inferior, aralcoholo de hasta 8 átomos de
15 carbono y, cuando Z es ciano, Z' es alcoholo inferior-sulfinilo, aralcohilsulfinilo de hasta 8 átomos de carbono, alcoholo inferior-sulfonilo, aralcohol-sulfonilo de hasta 8 átomos de carbono o aralcoholtio de hasta 8 átomos de carbono.

20 4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el lugar es un sistema acuoso.

25 5.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el lugar es una semilla o semillas.

6.- Un método de preparar una composición agronómica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

30 Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas

21 SEP 1969



escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 SEP. 1969

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

22.9.69.

MJP/.-