



432946

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

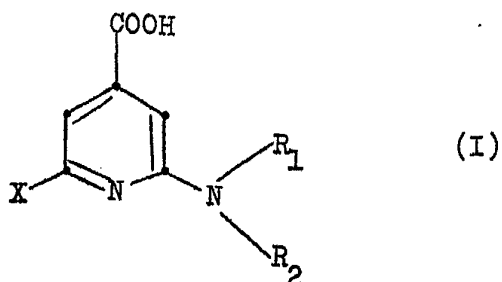
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de ácido nicotínico, al procedimiento para prepararlos y asimismo a agentes y procedimientos para combatir las bacterias y los hongos fitopatógenos.

5. Los compuestos de este invento corresponden a la fórmula I



10.



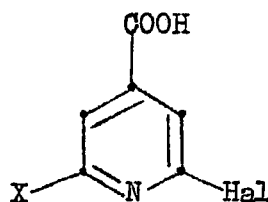
en la que

- X significa cloro, bromo o yodo;
5. R_1 significa un grupo de alquilo de C_1-C_{12} substituído por hidroxilo, por alcoxilo de C_1-C_4 , por amino o por mono- o di-alquilamino de C_1-C_2 ; o un grupo de alqueno de C_3-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_8 , bencilo, p-acetilbenciloo fenetilo; y
10. R_2 significa hidrógeno o un grupo de alquilo de C_1-C_4 o alqueno de C_3-C_4 , o bien
15. R_1 y R_2 , juntos, significan un grupo heterocíclico pentagonal hasta heptagonal, que eventualmente puede contener todavía un átomo de oxígeno,

lo mismo que sus sales con bases orgánicas e inorgánicas.

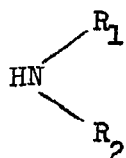
El ácido isonicotínico puede designarse también como ácido piridin-4-carboxílico.

20. Los compuestos de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II



(II)

25. con una amina de la fórmula III



(III)



En la fórmula II, Hal significa un átomo de halógeno (de preferencia, un átomo de cloro o de bromo) y R_1 , R_2 y X tienen el mismo significado que en la fórmula I. De preferencia X, y Hal tienen el mismo significado.

5. El procedimiento se realiza convenientemente en presencia de un agente aceptor de ácido y de un disolvente inerte para los participantes de la reacción y se desarrolla con presión normal o elevada, en recipiente cerrado y a temperatura entre 20° y 170° C.
10. Las sales se preparan por métodos conocidos.
- A título de bases salificadoras entran en cuenta, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos y las bases nitrogenadas, como las bases amónicas, las alquilaminas primarias, secundarias y terciarias, las guanidinas, la feniletilamina, la piridina, la piperidina y la quinolina.
15. Un grupo especial de compuestos lo constituyen, en virtud de su acción, los de la fórmula I en que R_1 significa un grupo de alquilo de C_1-C_4 .
20. Son también compuestos interesantes los de la fórmula I en que R_1 significa bencilo o ciclohexilo.
- Los compuestos de la fórmula I en que R_1 y R_2 , juntos, significan un grupo piperidínico o morfollínico tienen igualmente interés.
25. Asimismo presentan acción importante los compuestos de la fórmula I en que R_2 significa hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 .
- Dentro de los grupos que se han expuesto destacan por su interés los compuestos en los que X significa cloro



y también aquellos en los que R_2 significa hidrógeno.

Una parte de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse contra los hongos fitopatógenos. Pero los compuestos de la fórmula I son aptos sobre todo para combatir las bacterias fitopatógenas.

5. A título de bacterias fitopatógenas cabe señalar entre otras, las representantes de los géneros Pseudomonas (por ejemplo, Pseudomonas tomato, Pseudomonas lachrymans, Pseudomonas phaseolicola, Pseudomonas tabaci y Pseudomonas syringae), Xanthomonas, (por ejemplo, Xanthomonas oryzae, Xanthomonas vesicatoria, Xanthomonas phaseoli, Xanthomonas campestris y Xanthomonas citri), Erwinia y Corynebacterium.

15. Una propiedad particular de los compuestos de la fórmula I es su acción sistémica contra las bacterias fitopatógenas, o sea su capacidad de ser transportada en una planta hasta un foco de infección alejado del lugar de aplicación. En virtud de ello un compuesto de esta clase puede ser, después del tratamiento de la tierra, captado por las raíces y trasladado hasta el foco de enfermedad.

20. Estos compuestos pueden utilizarse en cultivos de plantas útiles, como cereales, maíz, patatas, arroz, hortalizas, nabos, plantas ornamentales, frutas y otros.

25. Los compuestos de la fórmula I pueden, como es lógico, ser aplicados, para acomodarlos a las circunstancias y para aumentar su espectro de acción, junto con otros pesticidas apropiados, como, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, acaricidas o materias activas que influyan en el crecimiento vegetal.

Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse



- por sí solos o junto con vehículos y/o otros suplementos apropiados. Los vehículos y los suplementos apropiados pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a las materias usuales en la técnica de las formulaciones, como, por ejemplo, materias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, humectantes, fijadores, espesantes, aglomerantes o abonos.
5. La preparación de tales agentes se realiza de manera ya conocida, por mezcla y molturación íntimas de los ingredientes.

Para la aplicación, los compuestos de la fórmula I pueden hallarse en las presentaciones siguientes:

10.

formas sólidas: agentes de espolvoreo, agentes de esparcimiento, granulados, granulados de envoltura, granulados de impregnación y granulados homogéneos;

15.

formas líquidas:

a) concentrados de materia activa dispersables en agua:

polvos para aspersiones (polvos humectables), pastas, emulsiones;

b) soluciones.

20.

El contenido de materia activa en los agentes descritos antes se halla entre 0,1 y 95 % en peso. Las materias activas de la fórmula I pueden formularse, por ejemplo, de la manera siguiente:

Polvos para aspersiones:

25.

Para preparar:

- a) un polvo para aspersiones al 40 %,
b) y c) un polvo para aspersiones al 25 % y
d) un polvo para aspersiones al 10 %,

se emplean los ingredientes siguientes:



- a) 40 partes de materia activa,
5 partes de ácido ligninsulfónico (sal sódica),
1 parte de ácido dibutilnaftalinsulfónico (sal sódica) y
5. 54 partes de ácido silícico;
- b) 25 partes de materia activa,
4,5 partes de sulfonato cálcico de lignina,
1,9 partes de mezcla 1:1 de creta de Champagne
e hidroxietilcelulosa,
10. 1,5 partes de sulfonato sódico de dibutil-nafta-
lina,
19,5 partes de ácido silícico,
19,5 partes de creta de Champagne y
28,1 partes de caolín;
15. c) 25 partes de materia activa
2,5 partes de isooctilfenoxi-polioxietilen-etanol,
1,7 partes de mezcla 1:1 de creta de Champagne
e hidroxietilcelulosa,
20. 8,3 partes de silicato sódico de aluminio,
16,5 partes de kieselgur y
46 partes de caolín;
- d) 10 partes de materia activa,
3 partes de mezcla de sales sódicas de sulfatos
de alcoholes grasos saturados,
25. 5 partes de condensado de ácido naftalinsulfó-
nico/formaldehído y
82 partes de caolín.
Se mezclan íntimamente las materias activas con las



suplementarias en mezcladoras adecuadas y se muele la mezcla en molinos y laminadoras pertinentes. Se obtienen polvos para aspersiones que se pueden diluir con agua para formar suspensiones de cualquier concentración que se desee.

5. Agentes de espolvoreo:

Para preparar:

- a) un agente de espolvoreo al 5% y
 - b) un agente de espolvoreo al 2%,
- se emplean las materias siguientes:

- 10. a) 5 partes de materia activa,
95 partes de talco;
- b) 2 partes de materia activa,
1 parte de ácido silícico muy disperso,
97 partes de talco.

15. Se mezclan las materias activas con las de suplementos y se muele.

Granulado:

Para preparar un granulado al 5 % se emplean las materias siguientes:

- 20. 5 partes de materia activa,
0,25 partes de epíclorohidrina,
0,25 partes de éter cetilpoliglicólico,
3,50 partes de polietilenglicol y
- 25. 91 partes de caolín (de tamaño granular 0,3 a 0,8 mm).

Se mezcla la substancia activa con la epíclorohidrina y se disuelve con 6 partes de acetona; luego se añaden el polietilenglicol y el éter cetilpoliglicólico. La solución así obtenida se rocía sobre el caolín y a continua-



ción se evapora la acetona en vacío.

Concentrados emulgibles:

Para preparar un concentrado emulgible al 25 % se emplean las materias siguientes:

5. 25 partes de materia activa,
2,5 partes de aceite vegetal epoxidado,
10 partes de una mezcla de sulfonato de alquilarilo y éter poliglicólico de alcohol graso,
5 partes de dimetilformamida y
10. 57,5 partes de xileno.

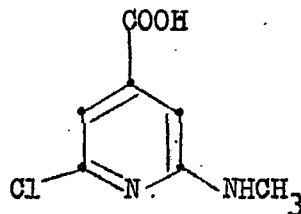
De tales concentrados pueden prepararse, por dilución con agua, emulsiones de cualquier concentración que se desee.

15. Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar más detalladamente este invento, sin limitarlo. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

Preparación del ácido 2-cloro-6-metilamino-
-isonicotínico, de la fórmula

20.



25.

En un tubo cerrado se calentaron a 90-100° durante 10 horas 19,2 g de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (0,1 mol) con 45 cc de solución acuosa, al 40 % aproximadamente, de monometilamina y 40 cc de agua.

Se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico 2 N

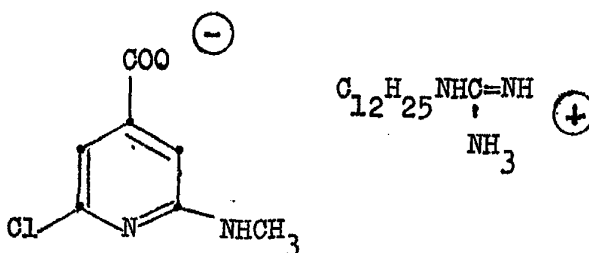
la solución reaccional de color amarillo claro y se separó por succión el producto precipitado. Después de la recristalización a partir de n-propanol, el ácido 2-cloro-6-metilamino-isonicotínico obtenido funde a 264-267°.

5.

Ejemplo 2

Preparación de 2-cloro-6-metilamino-isonicotinato de dodecilguanidinio, de la fórmula

10.



15.

Se calientan a 60° en 50 cc de metanol, 9,3 g de ácido 2-cloro-6-metilamino-isonicotínico (0,05 moles) con 11,3 g de dodecilguanidina (0,05 moles). Se evapora la solución en vacío, hasta sequedad, y se recristaliza el residuo a partir de acetonitrilo. Se obtiene así 2-cloro-6-metilamino-isonicotinato de dodecilguanidinio, en forma de cristales incoloros de punto de fusión 145°.

20.

De manera análoga se preparan los compuestos siguientes:

25.

Compuestos	Datos físicos
ácido 2-cloro-6-etilamino-isonicotínico	p.f. 252-4°
ácido 2-cloro-6-isopropilamino-isonicotínico	p.f. 252-4°
ácido 2-cloro-6-n-butilamino-isonicotínico	p.f. 231-3°
ácido 2-cloro-6-pirrolidino-isonicotínico	p.f. 197-200°



	Compuesto	Datos físicos
	ácido 2-cloro-6-piperidino-isonicotínico	p.f. 170-2 ^a
	ácido 2-cloro-6-morfolino-isonicotínico	p.f. 225-7 ^a
5.	ácido 2-cloro-6-bencilamino-isonicotínico	p.f. 242-5 ^a
	ácido 2-cloro-6-ciclohexilamino-isonicotínico	p.f. 160-4 ^a
	ácido 2-bromo-6-metilamino-isonicotínico	p.f. >300 ^a
	ácido 2-cloro-6-beta-hidroxi-etilamino-isonicotínico	p.f. 202-5 ^a
10.	ácido 2-cloro-6-n-propilamino-isonicotínico	p.f. 240-3 ^a
	ácido 2-cloro-6-isobutilamino-isonicotínico	p.f. 253-5 ^a
	ácido 2-cloro-6-secubutilamino-isonicotínico	p.f. 233-5 ^a
15.	ácido 2-cloro-6-n-pentilamino-isonicotínico	p.f. 227-231 ^a
	ácido 2-cloro-6-(3-metil-pent-2-il -amino)-isonicotínico	p.f. 226-231 ^a
	ácido 2-cloro-6-n-hexilamino-isonicotínico	p.f. 207-210 ^a
	ácido 2-cloro-6-(hept-2-il-amino)-isonicotínico	p.f. 186-8 ^a
20.	ácido 2-cloro-6-(2,4-dimetilpent-3-il-amino)-isonicotínico	p.f. 188-191 ^a
	ácido 2-cloro-6-n-octilamino-isonicotínico	p.f. 203-6 ^a
	ácido 2-cloro-6-n-decilamino-isonicotínico	p.f. 207-210 ^a
	ácido 2-cloro-6-n-dodecilamino-isonicotínico	p.f. 207-210 ^a
25.	ácido 2-cloro-6-alilamino-isonicotínico	p.f. 220-2 ^a
	ácido 2-cloro-6-cicloheptilamino-isonicotínico	p.f. 252-5 ^a
	ácido 2-cloro-6-(gamma-hidroxi-propilamino)-isonicotínico	p.f. 187-191 ^a
	clorhidrato del ácido 2-cloro-6-(beta-aminoetilamino)-isonicotínico	p.f. 265-8 ^a



	Compuesto	Datos físicos
	ácido 2-cloro-6-(beta-otoxietilamino)-isonicotínico	p.f. 175-9 ^a
5.	ácido 2-cloro-6-(gamma-butoxipropilamino)-isonicotínico	p.f. 172-4 ^a
	ácido 2-cloro-6-(gamma-dimetilamino-propilamino)-isonicotínico	p.f. 207-10 ^a
	ácido 2-cloro-6-dimetilamino-isonicotínico	p.f. 164-7 ^a
10.	ácido 2-cloro-6-dietilamino-isonicotínico	p.f. 154-8 ^a
	ácido 2-cloro-6-di-n-butilamino-isonicotínico	p.f. 116-19 ^a
	ácido 2-cloro-6-(bencil-n-propilamino)-isonicotínico	p.f. 127-31 ^a
15.	ácido 2-cloro-6-(p-acetilbencil-n-propilamino)-isonicotínico	p.f. 122-5 ^a
	ácido 2-cloro-6-(bencil-n-butilamino)-isonicotínico	p.f. 115-9 ^a
	ácido 2-bromo-6-n-butilamino-isonicotínico	p.f. 232-5 ^a
20.	ácido 2-bromo-6-(beta-hidroxi-etilamino)-isonicotínico	p.f. 208-210 ^a
	ácido 2-cloro-6-ciclopropilamino-isonicotínico	p.f. 236-8 ^a
	ácido 2-cloro-6-fenetilamino-isonicotínico	p.f. 238-240 ^a
	ácido 2-cloro-6-dialilamino-isonicotínico	p.f. 107-109 ^a
25.	ácido 2-cloro-6-(gamma-metilamino-propilamino)-isonicotínico	p.f.
	ácido 2-cloro-6-(beta-metilamino-etilamino)-isonicotínico	p.f. 200-2 ^a



Ejemplo 3

Acción contra Pseudomonas lachrymans sobre pepino
y contra Xanthomonas vesicatoria sobre pimiento

a) Acción residual (R)

5. Se rocían hasta chorrcar unas plantitas de pepino y de pimiento con la substancia activa en forma de caldo para aspersiones que contieno 1000 ppm de substancia activa.

10. Un día después de la aplicación se infectan las plantas por rociadura de la cara inferior de las hojas primarias con suspensiones de las bacterias correspondientes y a continuación se incuba durante 8 días a 22° C y con 95 % de humedad relativa del aire. Transcurrido dicho tiempo, se procede a la evaluación basándose en el número de
15. las manchas típicas de enfermedad.

b) Acción sistémica (S)

Se riegan plantitas de pepino y de pimiento con la substancia activa en forma de una suspensión (concentración: 100 ppm respecto a la tierra de la macota).

20. Un día después de la aplicación se infectan las plantas por rociadura de la cara inferior de las hojas primarias con suspensiones de las bacterias correspondientes y a continuación se incuba durante 8 días a 22° C y 95 % de humedad relativa del aire. Transcurrido dicho tiempo,
25. se procede a la evaluación basándose en el número de las manchas típicas de enfermedad.

Los derivados de ácido nicotínico que a continuación se exponen mostraron contra las bacterias que se indi-



con buena acción (es decir, plantas atacadas en monos del 20 %, comparadas con las plantas testigos no tratadas, pero infectadas):

	Compuesto	Pseudomonas lachrymans		Xanthomonas vesicatorias	
		R	S	R	S
5.	2-cloro-6-metilamino-	+		+	
	2-cloro-6-n-butilamino-	+	+	+	+
	2-cloro-6-isopropilamino-	+	+	+	+
	2-cloro-6-piperidino-	+	+	+	+
10.	2-cloro-6-morfolino-	+	+	+	+
	2-bromo-6-metilamino-	+	+		
	2-cloro-6-n-hexilamino-	+	+	+	+
	2-cloro-6-ciclohexilamino-	+			
	2-cloro-6-bencilamino-	+	+	+	+
15.	2-cloro-6-(beta-hidroxi- tilamino)-	+	+	+	+
	2-cloro-6-dietilamino-	+	+	+	+
	2-cloro-6-isobutilamino-		+		
	2-cloro-6-n-pentilamino-	+	+		+
20.					

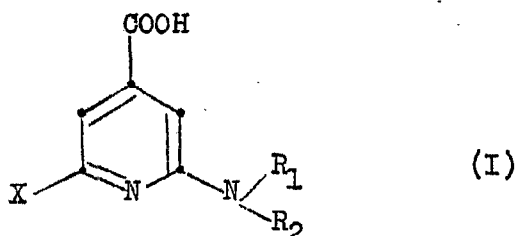
REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 17663/73 del 17 de Diciembre de 1973.



1.- Procedimiento para la preparaci3n de derivados del 1cido nicot3nico, de la f3rmula I

5.

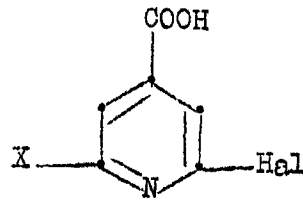


on la que

10. X significa cloro, bromo o yodo;
- R₁ significa un grupo de alquilo de C₁-C₁₂ sustituido por hidroxilo, por alcoxilo de C₁-C₄, por amina o por mono- o di-alquilamino de C₁-C₂; o un grupo de alquonilo de C₃-C₄, cicloalquilo de C₃-C₈, bencilo, p-acetilbencilo o fenotilo;
15. y
- R₂ significa hidr3geno o un grupo de alquilo de C₁-C₄ o alquonilo de C₃-C₄,
20. o bien
- R₁ y R₂, juntos, significan un grupo heteroc3clico pentagonal hasta heptagonal, que eventualmente puede contener todav3a un 1tomo de ox3geno,
25. lo mismo que sus sales con bases org1nicas o inorg1nicas, que constituyen la materia activa en la formulaci3n de agon-
tos para combatir bacterias fitopat3gicas, caracterizado
por hacerse reaccionar un compuesto de la f3rmula II



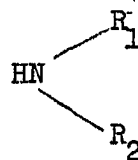
5.



(II)

con una amina de la fórmula III

10.



(III)

donde

Hal significa un átomo de halógeno (preferentemente, un átomo de cloro o de bromo),
mientras que

15.

R₁, R₂ y X tienen el mismo significado que en la fórmula I.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que preferentemente X y Hal tienen el mismo significado.

3.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido nicotínico.

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Diciembre de 1974

pa.

p. p.

JAMME

mpc.

Firmado: JCSE L. MORA