

433.031



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

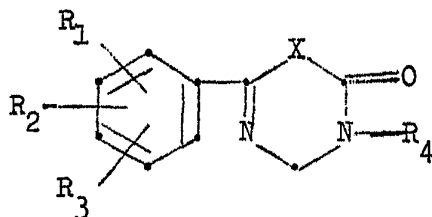
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE DIACINA", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de diacina, al procedimiento para prepararlos, a agentes y procedimientos para combatir a los coccidios y a agentes y procedimientos para combatir las malas hierbas con empleo de los nuevos derivados de diacina como materias activas.

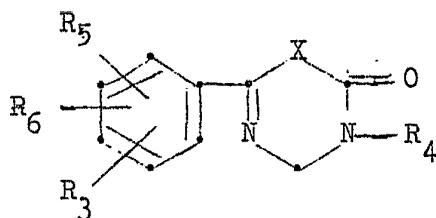
5. Los nuevos derivados de diacina, corresponden a las fórmulas siguientes:



(Ia)



1974



(Ib)

5.

En estas fórmulas los símbolos significan:

- X oxígeno o azufre,
- R₁ hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, halogenalquiltio, alcoxilo, halogenalquilo, halogenalcoxilo, alquenilo, alquiltio, alqueniloxilo, halogenalqueniloxilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, halogenalquilsulfonilo o 4-nitrofenoxilo,
10. R₂ significa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo o alcoxilo,
15. R₃ significa hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxilo,
- R₄ significa hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo,
20. R₅ significa amina, mono- o di-alquilamina, isotiociano, alcoxycarbonilamina, monoalquil- o dialquil-ureido o -tioureido o alcancilamina y
25. R₆ significa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, halogenalquilo, halogenalcoxilo, alquenilo, alqueniloxilo, halogen-



alqueniloxilo, alcoxicarbonilo o alquilsul-
fonilo.

- En las fórmulas Ia y Ib se entienden por "alquilo", como substituyentes o como parte de un substituyente, radicales lineales o ramificados con 1 a 12 átomos de carbono, y preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono; como, por ejemplo, el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario o butílico terciario, lo mismo que el n-pentílico, el n-hexílico, el n-octílico, el n-decílico, el n-dodecílico y sus isómeros; los radicales metoxílico, etoxílico, n-propoxílico, isopropoxílico, n-butoxílico, isobutoxílico, butoxílico secundario, butoxílico terciario y asimismo pentoxílico, hexoxílico, deciloxílico y dodeciloxílico; y además, por ejemplo, los radicales de mono-, di- y tri-fluorometilo o -clorometilo, de difluoroclorometilo, fluorodifluoroclorometilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, bromometilo, yodometilo, alfa- o beta-cloroetilo, alfa- o beta-bromoetilo y radicales alquili-
cos halogenados más altos. Las reseñas anteriores valen también como ejemplos de grupos respectivos de alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo o halogenalquilsulfonilo. En concepto de radical halogenalquílico se prefiere el radical trifluorometílico, y en concepto de radical halogenalquilsulfonílico, el radical trifluorometilsulfonílico. Como ejemplos de radicales halogenalcóxílicos cabe citar beta-cloroetoxilo, beta-bromoetoxilo, triclorometoxilo y trifluorometoxilo. Para alquenilo, como substituyente y asimismo como parte de un substituyente, entran en cuenta preferentemente alilo o metililo. Los radicales cicloalquílicos presentan de 3 a 6 átomos de carbono y pueden estar ligados por medio de un grupo



- metilénico o etilénico y, eventualmente, llevar metilo o etilo como substituyentes. Se prefieren entre ellos el radical ciclopropílico y el radical ciclopropilmetílico. Como ejemplos de un grupo alcoxialquílico cabe señalar metoxietilo, etoxietilo, metoxiprop-1-ilo o metoxiprop-2-ilo. Los grupos alquilamínicos tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos dialquilamínicos pueden estar substituidos simétrica o asimétricamente y tienen de 2 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos de ellos merecen mención metilamino, etilamino, isopropilamino, metiletilamino, metil-n-propilamino, octilamino y etilisobutilamino. Los grupos de alquil- o dialquil-(tio)ureido tienen de 2 a 6 y respectivamente de 3 a 10 átomos de carbono. Por "halógeno" se entiende flúor, cloro, bromo o yodo.
- 5.
- 10.

15. Para combatir la coccidiosis se prefieren los compuestos de la fórmula Ia en los que

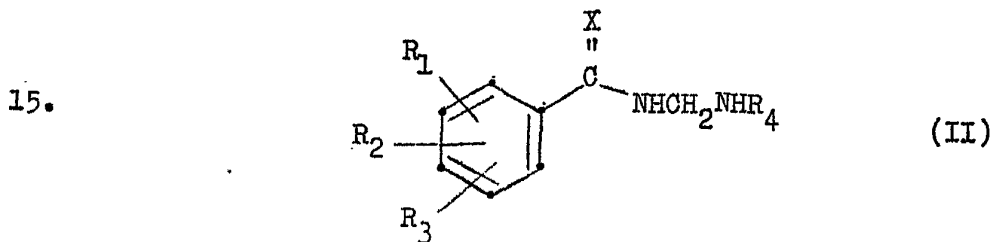
- X significa oxígeno o azufre,
- R₁ significa nitro, ciano, halogenalquilo (de C₁-C₃), alcocarbonilo con 5 átomos de C a lo sumo, alquil-sulfonilo de C₁-C₆, halogenalquilsulfonilo de C₁-C₄ o halogenalquiltio de C₁-C₄,
20. R₂ significa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de C₁-C₁₂ o alcóxido de C₁-C₁₂,
- R₃ significa hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄ o alcóxido de C₁-C₄ y
25. R₄ significa metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

De estos compuestos tienen acción especialmente buena aquellos en los que



- X significa oxígeno o azufre
- R₁ significa nitro, ciano, triclorometilo, trifluorometilo, alcoxycarbonilo de C₂-C₅, alquilsulfonilo de C₁-C₄ o trihalogenmetil-sulfonilo,
- 5. R₂ significa hidrógeno, halógeno, nitro o alquilo de C₁-C₄,
- R₃ significa hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₄ y
- 10. R₄ significa metilo o etilo.

Los nuevos derivados de diacina de la fórmula Ia se obtienen ciclizando una amida de la fórmula II



20. con fosgeno en presencia de una base. En lugar del fosgeno pueden servir también para la ciclización ésteres dialquílicos de ácido carbónico o ésteres de ácido haloformico, en especial los ésteres de ácido cloroformico. Son particularmente aptos para este fin los ésteres alquílicos con alquilo de C₁-C₄.

25. Para la síntesis de los nuevos derivados de diacina comprendidos por la fórmula Ib se emplean como materias de partida las de la fórmula Ia en que R₁ representa el grupo nitro y R₂ tiene significado distinto del de nitro, Por reducción se obtienen los derivados amino-diacínicos de la fórmula Ib caracterizados por el sustituyente R₅=H₂N, los cua-



les se hacen reaccionar, si se quiere, con

- a) un isocianato de alquilo
- o bien
- b) un compuesto de la fórmula III

5.



en la que

R_7 significa dialquilcarbamoilo, alcanóilo, alcoxycarbonilo o alquilo e

Y significa un átomo de halógeno,

10.

o aún

- c) un compuesto capacitado para la introducción del grupo tiocarbónico ($>C=S$), eventualmente en presencia de una base.

15.

La última reacción, c), conduce, cuando se emplea por ejemplo tiofosgeno ($CSCl_2$) o fosgeno y pentasulfuro de fósforo, a la introducción del grupo de isotiociano ($SCN-$); cuando se emplea por ejemplo un isotiocianato de alquilo, a la introducción del grupo de N-monoalquilureido; y cuando se emplea por ejemplo un haluro de dialquiltiocarbamoilo, a la introducción de un grupo N,N-dialquiltiocarbamoílico, para el substituyente R_5 .

20.

25.

La reacción b) conduce, cuando se emplea por ejemplo un haluro de dialquilcarbamoilo (de preferencia el cloruro) o fosgeno y dialquilamina, a la introducción de un grupo de N,N-dialquilcarbamoilo; cuando se emplea por ejemplo un haluro de ácido alcanocarboxílico, a la introducción de un grupo de alcanóilo; cuando se emplea por ejemplo un éster alquílico de ácido halocarbónico, a la introducción de un



grupo de alcóxicarbonilo; y cuando se emplea un haluro de alquilo, a la introducción de un grupo alquílico, para el sustituyente R_5 .

5. La reacción a) realiza la introducción de un grupo de monoalquilureido para el sustituyente R_5 por reacción del grupo amínico con el isocianato de alquilo respectivo.

Todas las conversiones descritas en a), b) y c) de un grupo amínico libre en otro grupo funcional son conocidas y familiares para el experto.

10. La reducción inicial del grupo de nitro a amino puede efectuarse igualmente por métodos usuales; por ejemplo, con hidrógeno excitado catalíticamente, en presencia de catalizadores de metal, como níquel de Raney, paladio, etc., con hidrógeno nascente mediante metales no nobles y ácidos, con sales estánnicas en solución ácida, etc. De preferencia la reducción se realiza con hidrógeno excitado catalíticamente.

20. La ciclización se realiza preferentemente tratando la amida de la fórmula II, a temperaturas entre -10° y $+30^\circ$, con fosgeno en presencia de un disolvente o diluyente inerte para los componentes de la reacción y efectuando a continuación el cierre del anillo en presencia de una base, a temperaturas entre 60° y 120° y si se quiere también con presión.

25. En concepto de disolventes o diluentes entran en cuenta los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, como el benceno, el tolueno, los xilenos y el hexano; los halohidrocarburos, como el cloroformo y el cloruro de metileno; las cetonas, como la acetona y la metiletilcetona; los nitrilos, como el acetonitrilo; pero en particular los éteres y los

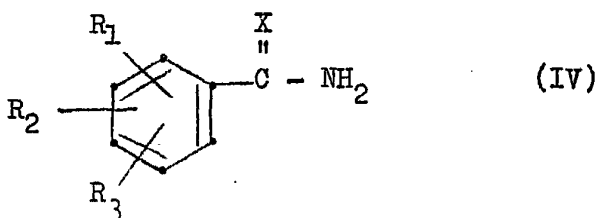


compuestos etéreos, como el éter dialquílico, el dioxano, el tetrahydrofurano y el 1,2-dimetoxietano. En concepto de bases cabe señalar especialmente las aminas terciarias; por ejemplo, las trialquilaminas, la piridina o las bases piridínicas.

5.

Las amidas de la fórmula II empleadas como materias de partida son conocidas. Están descritas en la solicitud de patente suiza nº 17772/73 junto con el procedimiento para sintetizarlas. Según esta solicitud, se hace reaccionar una amida de la fórmula IV

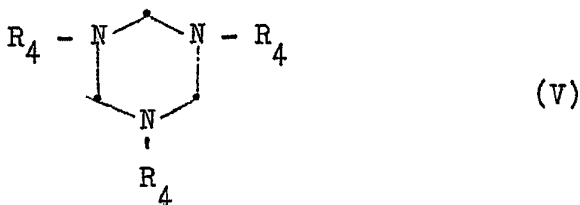
10.



15.

en presencia de un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, HCl) anhidro, a temperaturas entre -40°C y $+30^{\circ}\text{C}$ y en un disolvente orgánico no nucleófilo, líquido en las condiciones de la reacción, con una hexahidro-s-triacina de la fórmula V

20.



25.

con aminometilación. Los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen aquí el significado que se les ha atribuido en la fórmula I. Los productos intermedios que aparecen como sales



de los ácidos introducidos se convierten, por tratamiento con bases, en las amidas libres de la fórmula II.

Según otro método, descrito en Chem. Pharm. Bull. 21 (12), páginas 2775-2778 (1973), compuestos de la fórmula

5. II son también asequibles por reacción simultánea de compuestos de la fórmula IV con formaldehído y el clorhidrato de amina $R_4-NH_2 \cdot HCl$ en solución alcohólicoacuosa. También aquí los productos intermedios de la fórmula II aparecen en forma de sales (clorhidratos) y se convierten por adición de bases en las amidas libres.
- 10.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento a que se refiere el invento. Después de ellos se expone una tabla en la que se reseñan compuestos obtenidos de manera análoga. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

15.

Ejemplo 1

- A temperatura de 0° a 25° se neutraliza con 50 cc de lejía 2 N de sosa cáustica (0,1 M) una suspensión de 21,5 g de clorhidrato de N-(otilaminomotil)-benzamida (0,1 M) en 300 cc de agua. Se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en 150 cc de tetrahidrofurano y se le trata a gotas con 9,9 g de fosgeno (0,1 M) en 150 cc de tetrahidrofurano. La adición se efectúa a $0-25^{\circ}$ y en el curso de una hora. Luego se agregan a la temperatura del ambiente y en curso de otra hora 15,8 g de piridina (0,2 M) disueltos en 150 cc de tetrahidrofurano. Se continúa agitando la mezcla reaccional por dos horas todavía y luego se la calienta en reflujo por tres horas. Después del enfriamiento
- 20.
- 25.



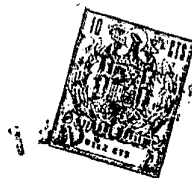
18010

- se separa por filtración el precipitado producido, se evapora el filtrado hasta sequedad, se recoge el residuo en cloroformo, se lo lava primeramente con solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se le seca. A continuación se evapora el disolvente, se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo/n-hexano y se obtiene 6-fenil-3-etil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona, con punto de fusión de 96^o-98^o. (Compuesto n^o 1).

Ejemplo 2

10. a) A temperatura de 0^o a 25^o se neutraliza con 50 cc de lejía 2N de sosa cáustica (0,1 M) una suspensión de 24,6 g de N-(metilaminometil)-4-nitro-benzamida (0,1 M) en 300 cc de agua. Se separa por filtración el producto neutro y se lo seca en vacío. Se le recoge luego en 150 cc de 1,2-dimetoxietano y se lo trata a 0^o-25^o, durante una hora, con 9,9 g de fosgeno (0,1 M) en 150 cc de 1,2-dimetoxietano.
15. A continuación se añaden a la temperatura del ambiente y en el curso de una hora más 15,8 g de piridina (0,2 M) disueltos en 150 cc de 1,2-dimetoxietano. Se continúa la agitación de la mezcla reaccional por dos horas todavía y luego se la calienta por
20. 5 horas en reflujo. Después del enfriamiento, se separa por filtración el precipitado producido, se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se le lava primeramente con solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se le seca. A continuación se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo
25. a partir de acetato de etilo. Se obtiene la 6-(4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona, con punto de fusión de 153^o-154^o. (Compuesto n^o 2).

b) 3 g de la 6-(4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-



- 2H-1,3,5-oxadiacin-2-ona en 60 cc de dioxano se hidrogenan con 0,3 g de platino sobre carbón (al 5 %) como catalizador hasta que se termina la absorción de hidrógeno. La hidrogenación se realiza a la temperatura del ambiente y con presión normal. Luego se separa por filtración el catalizador, se evapora en vacío el disolvente y se recrystaliza el residuo a partir de acetato de etilo. La 6-(4-amino-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiacin-2-ona obtenida funde a 173°-174°, con descomposición. (Compuesto nº 83).
- 5.
10. Ejemplo 3
- So suspenden en 100 cc de agua 5 g de clorhidrato de N-(etilaminometil)-tiobenzamida y se enfría la suspensión hasta 0°. Se le añaden entonces a gotas 11,3 cc de lejía 2N de sosa cáustica, se extrae a continuación con acetato de etilo, se seca el extracto sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente. 10 g del residuo, disueltos en 100 cc de tetrahidrofurano, se añaden a gotas a una solución, enfriada por medio de agua con hielo, de 8,2 g de fosgeno en 100 cc de tetrahidrofureno. A continuación se agregan despacio 13 g de piridina y se deja que la mezcla vuelva a la temperatura del ambiente. Se sigue agitando por tres horas todavía y a continuación por tres horas más en reflujo, se separa por filtración el sedimento precipitado y se evapora el disolvente en vacío. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/benceno 1:1 como eluente. La 6-fenil-3-etil-3,4-dihidro-2H-tiadiacin-2-ona obtenida es una masa cerosa, de punto de fusión bajo (en la tabla que sigue se designa como Compuesto nº 3).
- 15.
- 20.
- 25.



Nº	Compuestos	Punto de fusión
	3 6-fenil-3-etil-3,4-dihidro-2H- -1,3,5-tiadiazin-2-ona	cera
5.	4 6-(2,6-dicloro-fenil)-3-etil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	107 ^o -108 ^o
	5 6-(4-cloro-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	148 ^o -149 ^o
10.	6 6-(2,4-dicloro-fenil)-3-isopro- -pil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	61 ^o -62 ^o
	7 6-(4-cloro-fenil)-3-isopropil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	80 ^o -82 ^o
	8 6-(4-metil-fenil)-3-isopropil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	86 ^o -88 ^o
15.	9 6-(3,4-dicloro-fenil)-3-isopropil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	138 ^o -140 ^o
	10 6-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	154 ^o -156 ^o
	11 6-(4-metil-fenil)-3-metil-3,4-di- -hidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	166 ^o -168 ^o
20.	12 6-(4-nitro-fenil)-3-etil-3,4-dihi- -dro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	142 ^o -144 ^o
	13 6-(2,4-dicloro-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	86 ^o -88 ^o
	14 6-(3-trifluorometil-fenil)-3-metil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	95 ^o -97 ^o
25.	15 6-(4-nitro-fenil)-3-isopropil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	146 ^o -148 ^o
	16 6-(3-nitro-fenil)-3-metil-3,4-di- -hidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	138 ^o -140 ^o
	17 6-(3,5-dinitro-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	134 ^o -136 ^o



Nº	Compuestos	Punto de fusión
5.	18 6-(2-cloro-4-nitro-fenil)-3-metil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin- -2-ona	113 ^o -115 ^o
	19 6-(4-ciano-fenil)-3-metil-3,4-dihi- dro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	192 ^o -194 ^o
	20 6-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2- ona	207 ^o -208 ^o
10.	21 6-(4-nitro-fenil)-3-n-decyl-3,4-di- hidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	22 6-(4-trifluorometil-fenil)-3-metil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2- ona	116 ^o -118 ^o
	23 6-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3,4-dihi- dro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	131 ^o -132 ^o
15.	24 6-(3-nitro-4-cloro-fenil)-3-metil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin- -2-ona	142 ^o -143 ^o
	25 6-(4-tercibutil-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	117 ^o -118 ^o
	26 6-(2,4-dinitro-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	142 ^o -143 ^o
	27 6-(3,4-dimetil-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	128 ^o -129 ^o
20.	28 6-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-di- hidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	133 ^o -134 ^o
	29 6-(2-nitro-fenil)-3-metil-3,4-di- hidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	30 6-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)- -3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxa- diazin-2-ona	125 ^o -127 ^o
25.	31 6-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	111 ^o -112 ^o
	32 6-(3,4-dinitro-fenil)-3-metil-3,4- -dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	142 ^o -144 ^o
	33 6-(2-metil-4-nitro-fenil)-3-metil- -3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	131 ^o -133 ^o



Nº	Compuestos	Punto de fusión
5.	34 6-(3-metil-4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	155 ^o -157 ^o
	35 6-(3,4,5-triyodo-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	36 6-[3,4,5-tris-(metoxi)-fenil]-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	132 ^o -133 ^o
10.	37 6-(4-cloro-fenil)-3-metoxietil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	76 ^o -78 ^o
	38 6-(4-cloro-fenil)-3-alil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	90 ^o -92 ^o
	39 6-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
15.	40 6-(4-bromo-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	179 ^o -180 ^o
	41 6-(2,4-dimetil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	93 ^o -94 ^o
	42 6-[3,4,5-tris-(metoxi)-fenil]-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-ona	
20.	43 6-(3-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	149 ^o -151 ^o
	44 6-[3,4-bis-(metoxi)-fenil]-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	143 ^o -145 ^o
	45 6-(2,4,6-trimetil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
25.	46 6-(4-etoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	127 ^o -128 ^o
	47 6-(2-etoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	84 ^o -87 ^o
	48 6-(2-clorometil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	49 6-(4-metilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	207 ^o -209 ^o



Nº	Compuestos	Punto de fusión
5.	50 6-(3,5-dinitro-2-metil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	112 ^o -114 ^o
	51 6-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	167 ^o
	52 6-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	117 ^o -118 ^o
10.	53 6-(2-bromo-4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	122 ^o -123 ^o
	54 6-[4-(4'-nitrofenoxi)-fenil]-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	170 ^o -173 ^o
	55 6-(4-trifluorometilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	183 ^o -184 ^o
15.	56 6-fenil-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	133 ^o -135 ^o
	57 6-(4-etilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	175 ^o -177 ^o
	58 6-(4-isopropilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	174 ^o -177 ^o
20.	59 6-(4-n-butilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	156 ^o -158 ^o
	60 6-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	61 6-(3-cloro-4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	139 ^o -140 ^o
25.	62 6-[3,5-bis-(trifluorometil)-fenil]-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	63 6-(4-metiltio-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	143 ^o -145 ^o
	64 6-(4-trifluorometiltio-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	



18316.1374

Nº	Compuestos	Punto de fusión
5.	65 6-(4-triclorometilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	66 6-(2-nitro-4-cloro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
	67 6-(3-bromo-4-metilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
10.	68 6-(4-metilsulfonil-fenil)-3-etil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	209 ^o -212 ^o
	69 6-(4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	195 ^o -198 ^o
	70 6-(3,5-dinitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
15.	71 6-(2-cloro-4-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
	72 6-(4-metilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
	73 6-(3,5-dinitro-2-metil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
20.	74 6-(4-trifluorometilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
	75 6-(4-etilsulfonil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
25.	76 6-(2-nitro-4-cloro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
	77 6-(4-metilsulfonil-fenil)-3-etil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-tiadiacin-2-ona	
	78 6-(4-metilsulfonil-2-cloro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	



Nº	Compuestos	Punto de fusión
79	6-(4-cloro-fenil)-3-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	135º-137º
80	6-(4-beta-cloroaliloxi-2-nitro-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
81	6-(3-cloro-4-ciano-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
82	6-(4-clorometil-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	
83	6-(4-amino-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-ona	173º-174º

5.

10.

15.

20.

25.

Los nuevos derivados de diacina de la fórmula Ia se utilizan preferentemente, como ya se ha dicho, para combatir la coccidiosis en las aves de corral.

De las enfermedades que se manifiestan en las aves de corral, la coccidiosis es la más difundida. La causan protozoos del género Eimeria, como, por ejemplo, Eimeria tenella, Eimeria brunetti, Eimeria maxima, Eimeria necatrix, Eimeria acervulina, etc. Los animales atacados por la coccidiosis muestran mal aumento de peso, acompañado de hemorragias en los intestinos y secreción de sangre en los excrementos; en los casos de contaminación grave, la coccidiosis produce una gran mortalidad en las aves de corral. De los compuestos de acción coccidiostática corrientes en el comercio se sabe que en el espacio de poco tiempo dan lugar a que se forme resistencia en los parásitos. Por ello es de la mayor importancia para la cría de aves de corral que se desarrollen nuevos compuestos aptos para combatir y evitar esta enfermedad.



En el ensayo que sigue se evidencia la acción coccidiostática de los derivados de diacina de las fórmulas Ia y Ib:

Ensayos en gallinas infestadas con Eimeria tenella

5. Método de experimentación:

Se infectan con 80.000 oocistos esporulados de Eimeria tenella 10 polluelos de 8 días de edad. Durante 3 días antes de la infección, y asimismo durante 10 días después de ella, se administra a los polluelos ad libitum alimento para polluelos medicado que contiene 400 ppm de substancia activa. Al final de la prueba se procede a la autopsia de los polluelos. Se utilizan como grupos de control cada vez 10 polluelos no tratados, no infectados, y 10 polluelos no tratados, pero infectados. Mediante repesada del alimento se determina la substancia activa absorbida por grupo. Como parámetros de la acción se asumen la mortalidad, el incremento de peso, el estado del intestino ciego y la expulsión de oocistos en comparación con los dos grupos de control.

20. Las materias activas siguientes impidieron muy duramente el ataque de la coccidiosis en los polluelos infectados; es decir, en el grupo de ensayo respectivo no aparecieron:

- ninguna mortalidad
- ninguna lesión del intestino ciego ni
- 25. - ninguna expulsión de oocistos,

y el estado de salud y el incremento de peso de los animales de ensayo alcanzaron aproximadamente el nivel del grupo de control no infectado y no tratado:

compuestos nº 17, 18, 19, 49, 50, 55, 57, 58, 59,



60, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,
75, 76, 77, 78, 79 y 81.

Las materias activas fueron soportadas sin síntomas por los polluelos.

5. En los animales de control infectados pero no tratados se produjo expulsión de oocistos. Se comprobaron además intensas lesiones del intestino ciego. La tasa de mortalidad fue de 20 %.

10. La preparación de los agentes coccidiostáticos de este invento se realiza de manera ya conocida, por mezcla y molturación íntimas de materias activas de la fórmula Ia o Ib con materiales de vehículo apropiados, eventualmente con adición de dispersantes o disolventes inertes para las materias activas. Estas pueden presentarse y utilizarse en las formas de elaboración siguientes:

Preparaciones sólidas

Agentes de espolvoreo, granulados, granulados de envoltura, granulados de impregnación y granulados homogéneos.

20. Concentrados de materia activa dispersables en agua

Mezcla de polvos.

Preparaciones líquidas

Soluciones, pastas (emulsiones).

25. El tamaño granular de las materias de vehículo para los agentes de espolvoreo y las mezclas de polvos es de conveniencia de 0,1 mm aproximadamente, y para los granulados, de 10 a 500 (0,001 a 0,5 milimicras).

Los agentes coccidiostáticos se presentan preferentemente en forma de concentrados alimenticios. En este caso



5. sirven de materiales de vehículo, por ejemplo, alimentos reforzados, cereales para pienso o concentrados de proteínas. Tales concentrados alimenticios pueden contener, además de las materias activas, materias suplementarias, vitaminas, antibióticos, productos quimioterapéuticos u otros agentes pe-
10. tidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, antihelmínticos, coccidiostáticos o también preparados hormo-
nales, sustancias de acción anabólica u otras materias fa-
vorecedoras del crecimiento, mejoradoras de la calidad de
la carne de los animales de matadero o útiles para el orga-
nismo en otros aspectos.

Concentrados alimenticios

Para la preparación de 6 kg cada vez de alimento concentrado con a) 25 ppm, b) 50 ppm, c) 200 ppm y d) 400
15. ppm se emplean las mezclas alimenticias siguientes:

- a) 0,15 partes en peso de un compuesto según la fórmula Ia o Ib,
49,85 partes en peso de Bolus alba,
15,0 partes en peso de pienso normal para aves
20. de corral;
- b) 0,30 partes en peso de un compuesto según la fórmula Ia o Ib,
49,70 partes en peso de Bolus alba,
5,0 partes en peso de ácido silícico,
25. 150,0 partes en peso de pienso normal para aves de corral;
- c) 1,2 partes en peso de un compuesto según la fórmula Ia o Ib,
43,8 partes en peso de Bolus alba,



- 5.0 partes en peso de ácido silícico,
150,0 partes en peso de pienso normal para aves
de corral;
- d) 2,4 partes en peso de un compuesto según la
fórmula Ia o Ib,
- 47,6 partes en peso de Bolus alba,
150,0 partes en peso de pienso normal para aves
de corral.

10. El pienso suplementario según este invento se mezcla directamente a las materias de vehículo o se empapa en éstas, por ejemplo disuelto en cloroformo. A continuación se muele hasta el tamaño de partículas deseado; por ejemplo, de 5 a 10 micras. Estas mezclas previas para pienso se mezclan con 5800 partes en peso de pienso corriente o con 6000 partes en peso de bebidas listas. También pueden formarse tabletas (pellas para pienso) con estas mezclas previas añadiéndolas a 6000 partes en peso de pienso normal.

15. Los derivados de diacina de la fórmula I conformes a este invento tienen también propiedades herbicidas y son aptos especialmente para combatir las malas hierbas gramíneas y latifoliadas. Empleados en concentraciones altas, los nuevos compuestos actúan como herbicidas totales, mientras que en concentraciones bajas actúan como herbicidas selectivos. Con las materias activas de la fórmula I se dañan ventajosamente en el crecimiento o se aniquilan malas hierbas anuales o vivaces difíciles de combatir y muy enraizadas.

20. La aplicación de las nuevas materias activas puede realizarse con el mismo buen resultado antes de la brotación (preemergencia) y después de la brotación (postemergencia). Pueden

25.

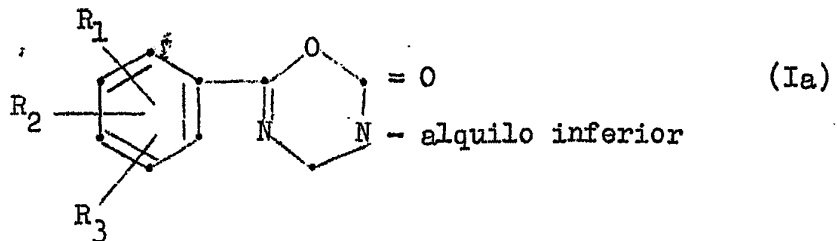


- aniquilarse así o paralizarse en el crecimiento plantas adventicias de los campos como, por ejemplo, las especies de mijo (Panicum sp.), especies de mostaza (Sinapis sp.), especies de la pata de ganso o quenopodio (quenodopíaceas), especies de la cola de zorra o alopécuro silvestre (Amaranthus sp.), céspedes (Lolium sp.), compositifloras (Taraxacum sp) o especies de camomilla (Matricaria sp.) sin que se produzcan daños a las plantas útiles, como los cereales, el maíz, el algodón, el sorgo, la soja, etc.
- 5.
10. Estas materias activas atacan también a las especies adventicias difíciles de combatir en los cultivos de arroz; por ejemplo, en los cultivos de arroz acuático, Echinochloa sp, Eleocharis sp, Panicum sp., ciperáceas, Paspalum sp., etc., y en los cultivos de arroz de secano, igualmente Echinochloa sp, Digitaria sp., Brachiaria sp., Sida sp., ciperáceas, Acanthosperum sp. etc. Dado que estas materias activas hacen perecer las plantas gradualmente y por lo tanto no afectan bruscamente el balance de oxígeno ni el equilibrio biológico, tienen muy buena aptitud para el uso en los cultivos de arroz acuático. Además, presentan amplio espectro de acción contra malas hierbas acuáticas de diversas clases; por ejemplo, contra plantas emersas, plantas acuáticas con hojas flotantes y sin ellas, plantas sumersas, algas, etc.
- 15.
- 20.
25. Las cantidades de aplicación son diversas y dependen del momento de la aplicación; se hallan entre 0,1 y 10 kh de materia activa por hectárea: en las aplicaciones antes de la brotación de las plantas, se usan hasta 4 kg por hectárea, y después de la brotación de las plantas, de 1 a 5 kg de materia activa por hectárea, aunque para el exterminio to-

tal de toda la vegetación adventicia, por ejemplo en el terreno baldío contiguo al terreno de cultivo, deben emplearse más de 10 kg de materia activa por hectárea. La fructificación puede desarrollarse sin merma alguna en el uso de las nuevas materias activas.

Especialmente eficaces han demostrado ser los derivados de diacina que corresponden a la fórmula limitada

10.



15. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula Ia.

Su esfera de aplicación son los cultivos de plantas como el algodón, los cereales, la soja, la remolacha azucarera, el

20. arroz, etc. El compuesto nº 10 muestra acción herbicida selectiva particularmente en el arroz; el compuesto nº 14, en el arroz, el algodón y la remolacha azucarera; el compuesto nº 31 es apto especialmente para combatir los céspedes perennes; y el compuesto nº 13 tiene extraordinaria selectividad herbicida en diversos cultivos de plantas, por ejemplo

25. en la remolacha azucarera y el arroz.

La preparación de los agentes herbicidas se realiza de manera ya conocida, por mezcla y molturación íntimas de las materias activas de las fórmulas generales con materias



de vehículo apropiadas, eventualmente con adición de dispersantes o disolventes inertes para las materias activas. Estas pueden presentarse y usarse en las formas de elaboración siguientes:

5. Preparaciones sólidas: agentes de espolvoreo, agentes de esparcimiento, granulados, granulados de envoltura, granulados de impregnación y granulados homogéneos;
10. concentrados de materia activa dispersables en agua: polvos para aspersiones (povos humectables), pastas y emulsiones; preparaciones líquidas: soluciones.
15. Estos agentes herbicidas pueden complementarse con otras materias activas o agentes biocidas; por ejemplo, con insecticidas, fungicidas, bactericidas, fungistáticos, bacteriostáticos o nematocidas, para ensanchar el espectro de acción. Los agentes de este invento pueden además contener todavía abonos para las plantas, oligoelementos, etc.
- 20.

A continuación se describen formas de presentación de las nuevas materias activas de las fórmulas generales Ia y Ib. Las partes significan aquí partes en peso.

Polvos para aspersiones

25. Para preparar un polvo para aspersiones al 40 % se emplean los ingredientes siguientes:

40 partes de materia activa de la fórmula Ia o Ib
5 partes de ácido ligninsulfónico, sal sódica,
1 parte de ácido dibutilnaftalinsulfónico, sal



sódica, y

54 partes de ácido silícico.

5. Se mezclan íntimamente las materias activas con las suplementarias en mezcladoras apropiadas y se muelen en molinos y laminadoras a propósito. Se obtienen así polvos para aspersiones que pueden diluirse con agua para formar suspensiones de cualquier concentración que se desee.

Concentrados emulgibles

10. Para preparar un concentrado emulgible al 10 % se emplean las materias siguientes:
- 10 partes de materia activa de la fórmula Ia o Ib
 - 3,4 partes de aceite vegetal epoxidado
 - 13,4 partes de un emulgente de combinación constituido por éter poliglicólico de alcohol
 - 15. graso y sulfonato de alquilarilo, sal cálcica,
 - 40 partes de dimetilformamida y
 - 43, 2 partes de xileno.

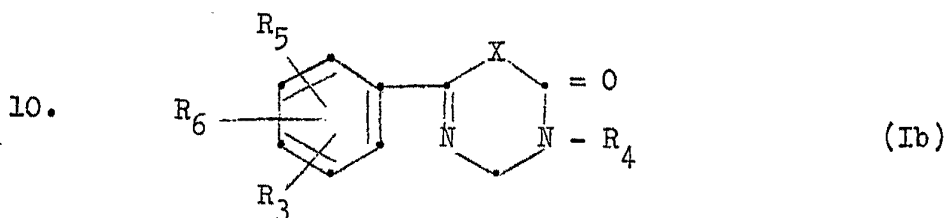
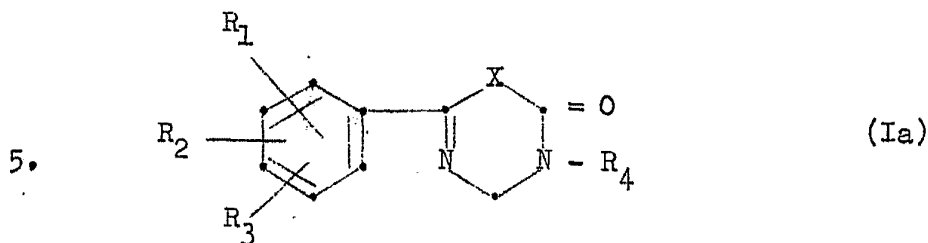
20. De este concentrado pueden prepararse, por dilución con agua, emulsiones de cualquier concentración que se desee.

= . =

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 17810/73 del 19 de Diciembre de 1973.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de diacina, de las fórmulas Ia y Ib



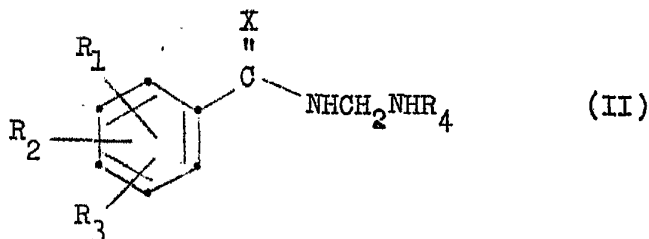
en los que

15. X significa oxígeno o azufre,
 R₁ significa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, halogenalquiltio, alcoxilo, halogenalquilo, halogenalcoxilo, alquenilo, alquiltio, alqueniloxilo, halogenalqueniloxilo, alcocarbonilo, alquilsulfonilo, halogenalquilsulfonilo o 4-nitrofenoxilo,
20. R₂ significa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo o alcoxilo,
 R₃ significa hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxilo,
25. R₄ significa hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, alquenilo o un grupo (eventualmente ligado por medio de un puente metilénico o etilénico) de cicloalquilo,



- R₅ significa amino, mono- o di-alquilamino, isotiociano, alcoxycarbonilamino, monoalquil- / dialquil-ureido o -tioureido o alcanoilamino y
5. R₆ significa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, halogenalquilo, halogenalcoxilo, alquenoilo, alquenoiloxilo, halogenalquenoiloxilo, alcoxycarbonilo o alquilsulfonilo,
10. que constituyen la materia activa, junto con materias de vehículo y/o agentes de distribución apropiados, en la composición de agentes para combatir la coccidiosis, caracterizado por ciclizarse una amida de la fórmula II

15.



20.

en la que

R₁ a R₄ y X tienen el mismo significado que en la reivindicación 1,

con fosgeno, éster dialquílico de ácido carbónico o éster de ácido halogenfórmico, en presencia de una base.

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la ciclización con fosgeno en presencia de un disolvente o diluyente inerte, en un intervalo de temperatura de -10° C a +30° C inicialmente y a continuación, en presencia de una base, de 60° C a 120° C.



3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, carac-
terizado porque en la realización del mismo para la consecución de los derivados de diacina de la fórmula Ib, se reduce, en un derivado de diacina de la fórmula Ia, definida en la

5. reivindicación 1, en que R₁ significa nitro y R₂ representa hidrógeno, halógeno, alquilo o alooxilo, el grupo nitro a grupo amínico y, si se quiere, se hace reaccionar la amina obtenida:

- a) con un isocianato de alquilo,
- 10. b) con un compuesto de la fórmula III



donde

- 15. R₇ significa dialquilcarbamoilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo o alquilo e
- Y significa un átomo de halógeno,

y, en su caso,

- c) con un compuesto capacitado para la introducción del grupo de tioarbonilo.

20. 4.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de diacina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de Diciembre de 1974

25.

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

mpc.

Firmado: JOSÉ F. NIETO