

438044

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 15 659-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar 2-amino-1,3-tiazinas.

Int. Cl.: CO7D; A01N

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

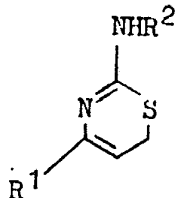
La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de 2-amino-1,3-tiazina.

Se ha descubierto que, en forma sencilla, se pueden obtener nuevos derivados de la 2-amino-

5

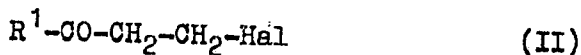
POOR
QUALITY

-1,3-tiazina de fórmula

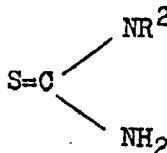


(I)

donde R¹ significa un resto aromático, carboxílico o heterocíclico, en caso dado sustituido, y R² significa hidrógeno, un resto alquilo, alqueniilo o un resto aromático, carbocíclico, en caso dado sustituido, si una β-halogenoetilcetona de fórmula



donde Hal significa halógeno y R¹ tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con tioúrea de fórmula



(III)

donde R² tiene el significado arriba indicado.

Por lo general se realiza la reacción dentro del margen de temperaturas entre 15 y 150°C, preferentemente entre 40 y 110°C.

Como grupos alquilo y alqueniilo entran en consideración los restos alquilo y alqueniilo de cadena recta o ramificada con hasta 18, preferentemente hasta 16, en especial hasta 6 átomos de carbono; como ejemplo sean mencionados: los restos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc. butilamilo, isoamilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo; como restos alqueniilo sean mencionados, como

ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo y hexenilo. Tienen especial preferencia los restos alquilo y alquenilo con hasta 3 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, vinilo, alilo.

5

Como restos aromáticos carbocíclicos entran en consideración aquellos con hasta 14 átomos de carbono, preferentemente sean mencionados: fenilo y naftilo.

10

Como restos aromáticos heterocíclicos entran en consideración los heterociclos de 5 y de 6 miembros, con los cuales también pueden estar anillados anillos carbocíclicos y heterocíclicos. Como heteroátomos de estos anillos heterocíclicos entran especialmente en consideración nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo contener los anillos heterocíclicos uno o varios heteroátomos, iguales o diferentes. Como ejemplo, sean mencionados: tienilo, piridilo, tiazolilo,

15

Como halógenos sean mencionados el fluor, cloro, bromo y iodo, con preferencia el cloro.

20

Como sustituyentes del resto R^1 , en caso dado sustituido, sean mencionados halógeno (fluor, cloro, bromo, iodo) con preferencia cloro, restos de alquilo inferior, halógenoalquilo y alcoxi, el grupo nitro y el grupo hidroxilo.

25

Como restos alquilo inferior y grupo alquilo de los restos halógenoalquilo y alcoxi, antes mencionados, entran en consideración los restos alquilo de cadena recta y ramificada con hasta 12, preferentemente hasta 6 y en especial hasta 3 átomos de carbono; como ejemplo, sean mencionados: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc. butilo, amilo, isoamilo, así como los restos hexilo isómeros.

30

Por lo general se realiza la reacción de la presente invención en presencia de un disolvente; como tales entran

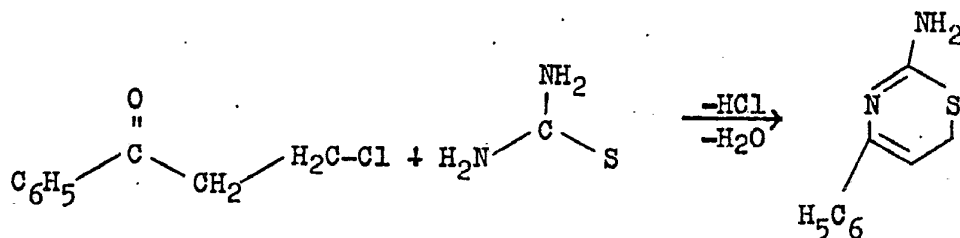
en consideración los alcoholes alifáticos inferiores, tales como etanol, metanol, propanol, isopropanol.

Como β -halógenoetil-aril-cetonas, que se pueden emplear en el procedimiento de la presente invención, entran por ejemplo en consideración:

- halogenoetil-fenil-cetona
- halogenoetil-(p-cloro-fenil)-cetona
- halogenoetil-(p-metil-fenil)-cetona
- halogenoetil-(p-isopropil-fenil)-cetona
- halogenoetil-(p-metoxi-fenil)-cetona
- halogenoetil-(p-oxi-fenil)-cetona
- halogenoetil-(p-nitro-fenil)-cetona
- halogenoetil-(cicloro-fenil)-cetona
- halogenoetil-(2,4,6-trimetil-fenil)-cetona
- halogenoetil-naftil-cetona
- halogenoetil-tienil-cetona.

Como tióúreas, que se pueden emplear en el procedimiento de la presente invención, entran por ejemplo en consideración: las tióúreas tales como N-metil-tióúrea, N-etil-tióúrea, N-fenil-tióúrea, N-naftil-tióúrea, N-alil-tióúrea.

En el ejemplo de la reacción de β -cloroetil-fenilcetona sea explicado el procedimiento de la presente invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Se supone que la reacción de la presente invención transcurre

a través de etapas intermedias no aisladas. Aquí se puede efectuar en la primera etapa, bajo disociación de ácido clorhídrico, la formación de una sal isotiourónica, que, en la segunda etapa de reacción, sufre cierre de anillo a la correspondiente hidroxí-dihidro-1,3-tiazina de la que finalmente, bajo formación de la 1,3-tiazina de la fórmula I, se efectúa la disociación de agua.

Por lo general depende la realización del procedimiento de la presente invención de la clase de la β -halogenoetil cetona de fórmula II que se emplea.

Por ejemplo, la β -halogenoetil-fenilcetona de fórmula II seleccionada se puede calentar bajo reflujo con la tiourea de fórmula III en el disolvente seleccionado hasta que según los métodos analíticos usuales, por ejemplo, por cromatografía de capa delgada, ya no se pueda demostrar ninguno de los compuestos de partida de fórmula II ó III. Aquí se puede obtener el producto de reacción ya en forma de su sal de hidrógeno halogenado y aislar a continuación en la forma usual, por ejemplo, por filtración. Pero también se puede, preferentemente cuando el producto de reacción es soluble en el disolvente seleccionado, separar a continuación el disolvente por destilación y el producto de reacción se obtiene por lo general, debido a la basicidad del grupo amino, como residuo en forma de sal de ácido clorhídrico, de la que, según los métodos usuales, el derivado de 2-amino-1,3-tiazina se puede obtener fácilmente como base libre. Por ejemplo, la base libre se puede precipitar de la solución acuosa de la sal del hidrógeno halogenado con lejía alcalina acuosa diluida y ulterior separación por filtración. Naturalmente se pueden purificar tanto la base libre como también la sal del hidrógeno

halogenado según los métodos usuales, por ejemplo, por recristalización. La forma y modo del aislamiento y de la purificación de los compuestos de la presente invención no son esenciales para la invención y se pueden realizar según todos los métodos usuales correspondientes al actual estado de la técnica.

Sin embargo, según la reactividad de la β -halogenoetil-cetona de fórmula II seleccionada puede ser ventajoso disolver ácido clorhídrico en el disolvente a emplear. Aquí no es esencial para la invención la cantidad del ácido clorhídrico disuelto; convenientemente no se seleccionará mayor a la que corresponde a la solubilidad del ácido clorhídrico en el disolvente a la temperatura de ebullición.

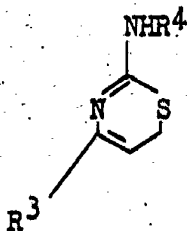
Se supone que, según la reactividad de los compuestos de partida y de los compuestos intermedios, debe existir una mayor concentración de hidrácido halogenado en la mezcla de reacción que la que se obtiene por disociación de hidrácido halogenado durante la reacción, para influenciar el equilibrio de la reacción hacia el lado deseado.

En muchos casos se efectúa la disociación de agua de la etapa intermedia hidroxidihidro-1,3-tiazina hipotética aparentemente solo hasta un estado de equilibrio cuando el medio de reacción aún contiene agua. Por lo tanto también puede ser ventajoso retirar agua de la mezcla de reacción para completar la reacción. Aquí se puede proceder ventajosamente eliminando el agua y en caso dado también el disolvente empleado, tal como un alcohol alifático inferior, por destilación azeotrópica con un disolvente adecuado, no miscible con agua, tal como un hidrocarburo alifático o aromático, por ejemplo, tolueno.

Los nuevos derivados de la 2-amino-1,3-tiazina son, según la clase de su sustitución, compuestos de diferente estabilidad. Por lo general se pueden obtener de las sales de hidrácidos clorados en la forma usual como bases libres; pero sin embargo se obtienen frecuentemente en forma oleaginosa y, debido a su inestabilidad térmica, su purificación destilativa solo es posible con muchas pérdidas. Tampoco la extracción de una solución acuosa de la base libre precipitada en forma oleaginosa con un disolvente orgánico da en muchos casos un producto puro, ya que, aparentemente, según la clase de los sustituyentes, también existe una inestabilidad con respecto a soluciones acuosas alcalinas.

Por el contrario, las sales de hidrácidos halogenados poseen en todos los casos una estabilidad y eficacia suficiente para el empleo según la presente invención.

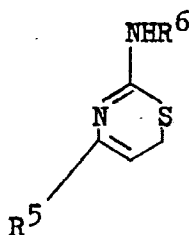
Con preferencia corresponden los nuevos derivados de la 2-amino-1,3-tiazina, que se pueden obtener según el procedimiento de la presente invención, a la fórmula



(IV)

donde R³ significa un resto fenilo, naftilo o tienilo, en caso dado sustituido, y R⁴ significa hidrógeno, un resto alquilo o alquenilo con hasta 3 átomos de carbono, o un resto fenilo o naftilo, en caso dado sustituido.

Nuevos derivados de la 2-amino-1,3-tiazina especialmente preferentes corresponden a la fórmula



(V)

5

donde R⁵ significa un resto fenilo, naftilo o tienilo, en caso dado sustituido, y R⁶ significa hidrógeno, metilo, alilo, fenilo o naftilo.

10

Los nuevos derivados de la 2-amino-1,3-tiazina muestran un fuerte efecto fungitóxico y bacteriotóxico. Tienen, sin embargo, solo una toxicidad muy reducida para los animales de sangre caliente y, en las concentraciones necesarias para combatir los hongos y las bacterias, no perjudican las plantas de cultivo. Por estas razones son adecuados para su empleo como agentes protectores de las plantas para combatir los hongos y las bacterias.

15

En la protección de las plantas, los agentes fungitóxicos se emplean para combatir Archimycetos, Phycomycetos, Ascomycetos, Basidiomycetos y Fungi imperfecti.

20

Los nuevos compuestos tienen un amplio espectro de eficacia y se pueden emplear ventajosamente contra hongos y bacterias parasitarios que atacan las partes de las plantas por encima del suelo o desde el suelo, así como los agentes patógenos transmisibles por las semillas. Ante todo se han acreditado los nuevos compuestos para combatir las enfermedades bacterianas, o de las bacterias que originan enfermedades en las plantas. Así presentan un efecto *Xanthomonas oryzae* en el arroz. Además de un efecto después de la aplicación de los preparados sobre las hojas, los nuevos compuestos tienen

25

30

también un claro efecto sistémico, que se puede apreciar después de una aplicación en el agua de riego o en la tierra.

Además de contra *Xanthomas oryzae* los nuevos compuestos presentan un efecto contra agentes patógenos bacteriales de la clase de las *Xanthomonas*, *Pseudomonas*, *Erwinia* y *Corynebacterium*, siendo de mencionar, por ejemplo:

Xanthomonas vesicatoria / tomates

Xanthomonas malvacearum / algodón

Pseudomonas lachrymans / pepinos

Pseudomonas morsprunorum / frutas de hueso

Erwinia amylovora / peras y otras plantas útiles

Erwinia carotovora / en distintas plantas útiles

Corynebacterium michiganense / tomates.

Los nuevos compuestos actúan también contra distintas clases de hongos que originan enfermedades en plantas de cultivo, por ejemplo, *Pyricularia oryzae*, *Pellicularia sasakii*, *Mycosphaerella musicola*, *Colletotrichum coffeanum*, *Rhizoctonia solani*, *Phytophthora cactorum*, *Phytophthora infestans*, *Pythium ultimum*, *Helminthosporium gramineum*, *Fusarium culmorum*, *Venturia inaequalis*, *Puccinia recondita*.

Según su finalidad, las nuevas sustancias activas pueden ser transformadas en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados. Estas formulaciones son preparadas en la forma usual, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con diluyentes, es decir, con disolventes líquidos y/o sustancias sólidas de vehículo, eventualmente con el empleo de agentes superficialmente activos, es decir, agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo, en el caso de usarse el agua como diluyente, eventualmente disolventes orgá

nicos como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos entran en consideración esencialmente: los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, xileno, benceno), los hidrocarburos aromáticos clorados (por ejemplo clorobencenos), las parafinas (por ejemplo, las fracciones de petróleo), los alcoholes (por ejemplo, metanol, butanol), los disolventes fuertemente polares, tales como la dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo, así como el agua, como sustancias sólidas de vehículo: los polvos minerales naturales (por ejemplo, las caolinas, las arcillas, el talco, la creta) y los polvos minerales sintéticos (por ejemplo, el ácido silícico altamente disperso, los silicatos); como emulsionantes se emplean los emulsionantes no ionógenos y aniónicos, tales como los ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, los ésteres de polioxietileno y alcoholes grasos, por ejemplo los ésteres alquilaril-poliglicólicos, los sulfonatos alquílicos y arílicos, como agentes dispersantes, por ejemplo, la lignina, las deslixivaciones sulfíticas y la metilcelulosa.

En las formulaciones, pueden estar presentes las sustancias activas en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

Por lo general, las formulaciones contienen entre un 0,1 % y un 95 % en peso de sustancia activa, preferentemente entre un 0,5 % y un 90 % en peso.

Las sustancias activas pueden ser aplicadas como tales, en forma de sus formulaciones o de las formas de aplicación preparadas de ellas, tales como soluciones listas para su aplicación, concentrados emulsionables, emulsiones, suspensiones, polvos pulverizables, pastas, polvos solubles, agentes de espolvoreo y granulados. La aplicación se realiza en

la forma usual, por ejemplo, por riego, aspersión nebulización, gasificación, fumigación, esparción, espolvoreo, decapado e incrustación.

5 Las concentraciones de material activo en los preparados listos para aplicación pueden variar entre amplios límites. Por lo general se encuentran entre 0,0001 y un 10 %, preferentemente entre un 0,01 y un 1 %. Para el tratamiento de semillas se precisan por lo general cantidades de sustancia activa de 0,1 a 10 g, por kg de semillas, preferentemente 10 0,5 a 5 g. Para el tratamiento del suelo se necesitan cantidades de sustancia activa de 1 - 500 g por m³ de tierra, preferentemente 10 - 200 g.

15 Las sustancias activas se pueden emplear también con buen éxito en el procedimiento de volumen ultrabajo (ULV) donde es posible aplicar formulaciones con hasta un 95 % o hasta la sustancia activa al 100 % sola.

20 Debido a su buena eficacia contra los microorganismos, tales como hongos del moho, levaduras, bacterias, organismos mucóxicos y algas, los nuevos compuestos se pueden emplear también dentro del marco de la protección de materiales. Se pueden emplear en todos los terrenos donde se haya de contar con un ataque microbial indeseado, por ejemplo, en las aguas de lavado y de refrigeración industriales, en los lubricantes refrigerantes, canales conductores de material en las fábricas de papel, en los baños de hilado de la producción de fibras sintéticas, en baños de electroforesis en el lacado por inmersión, en las dispersiones de polímeros, en las masas de aplicación de papel, colas, emulsiones de cera, suspensiones de colorantes, líquidos curtientes vegetales, formulaciones 25 30 de colorantes a base de aceite y cola, sobre superficies

de pieles, cueros y textiles.

Mediante ensayos previos se puede determinar la cantidad de aplicación de las sustancias de la presente invención para combatir los microorganismos. Se encuentran por lo general entre 0,0001 y 0,6 % en peso, preferentemente entre 0,01 y 0,3 % en peso al ser empleados como agente de conservación de bandejas, o en su empleo como agente de conservación para lubricantes refrigerantes, preparados de hilado, emulsiones de lavado, suspensiones de materiales de carga y masas de relleno, en un 0,0001 a 0,01 % en peso en su empleo como agentes para combatir las algas y mucosas, por ejemplo, en las aguas de lavanderías y de refrigeración industriales y suspensiones acuosas de pulpas de papel.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también en mezcla con compuestos conocidos como microbicidas. Al igual que para la protección de las plantas, los agentes microbicidas para la protección de los materiales, a base de los nuevos compuestos se pueden preparar, en forma de soluciones, suspensiones, pastas, polvos o granulados y además de la sustancia activa, o mezcla de sustancias activas, pueden contener, en cada caso, disolventes o diluyentes adecuados, agentes de carga, auxiliares de la emulsión y otros aditivos.

La buena eficacia de los nuevos compuestos se demuestra mediante los ejemplos a continuación.

Ejemplo A - Ensayo de crecimiento de micelio.

Se empleó un caldo de cultivo de la siguiente composición:

- 20 partes en peso de agar-agar,
- 200 partes en peso de decocción de patata,
- 5 partes en peso de malta,

- 15 partes en peso de dextrosa
- 5 partes en peso de peptona
- 2 partes en peso de Na_2HPO_4
- 0,3 partes en peso de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$

5 y una mezcla de disolventes de la siguiente composición:

- 0,19 partes en peso de DMF ó acetona,
- 0,01 partes en peso de emulsionante/alquilarilpoliglicol-éter,
- 1,80 partes en peso de agua

10 2,00 partes en peso de mezcla de disolventes.

Se prepararon disolventes con un contenido de, en cada caso, 10 ppm de sustancia activa en la mezcla de disolvente arriba mencionada y, en cada caso, 2 partes en peso de estas soluciones se mezclaron intimamente con 100 partes en peso de caldo de cultivo líquido, enfriado a 42°C , y se vertió en cuencos de Petri de 9 cm de diámetro.

15 Una vez enfriado y solidificado en caldo de cultivo se inyectan las placas con las clases de hongos o bacterias indicados en la Tabla I y se incuban a unos 21°C .

20 Además se preparan placas de control con disolvente, pero sin contenido de sustancia activa, y a continuación se incuban en igual forma.

25 La evaluación se efectúa según la velocidad de crecimiento de los hongos después de 4 - 10 días. En la evaluación se compara el crecimiento de micelio radial en el caldo de cultivo tratado con el crecimiento en los caldos de cultivo de control. La bonificación del crecimiento de los hongos se efectúa según las siguientes características:

- 1 ningún crecimiento de hongos
- 30 hasta 3 muy fuerte inhibición del crecimiento

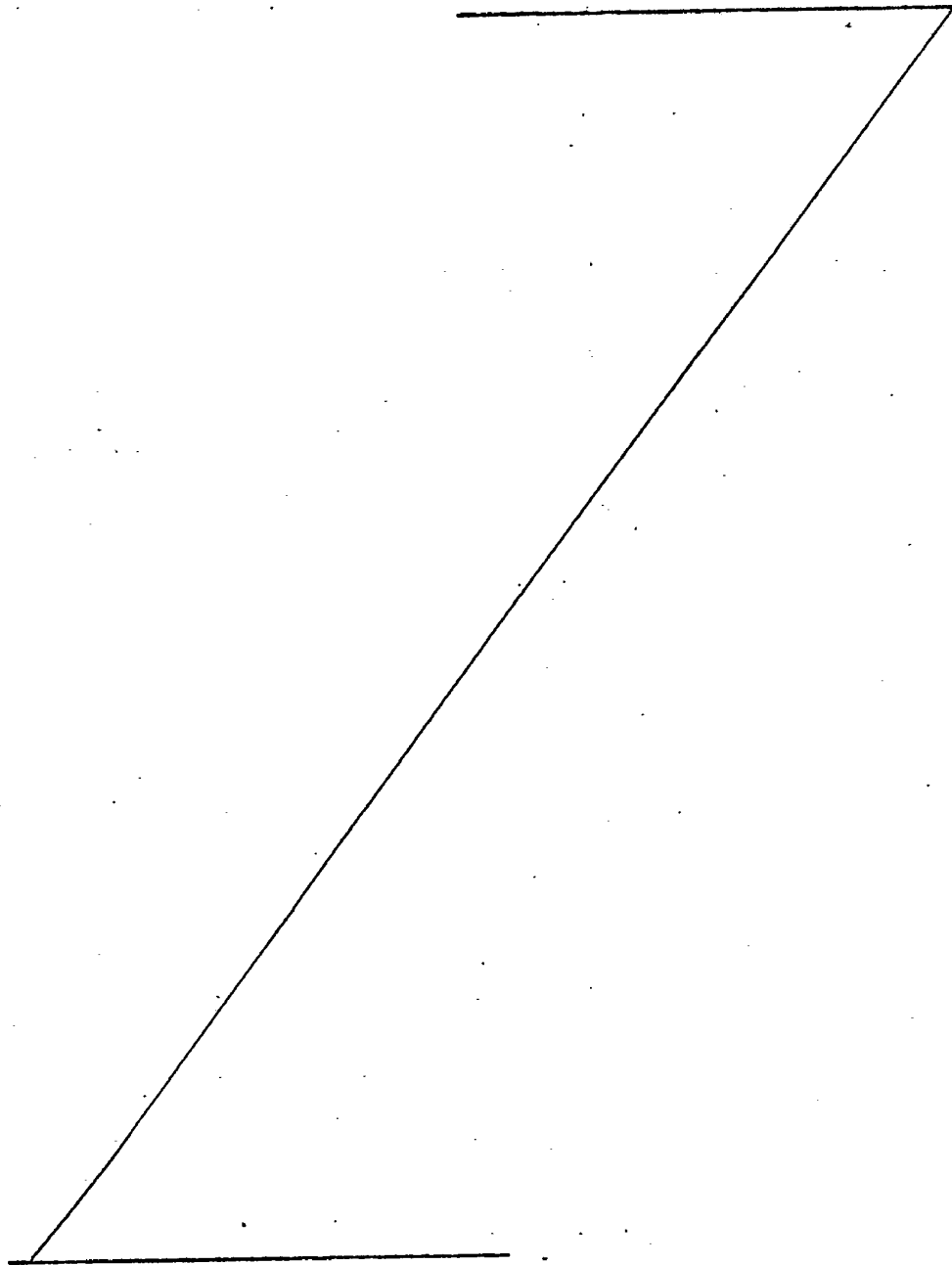
hasta 5 mediana inhibición del crecimiento

hasta 7 debil inhibición del crecimiento

9 crecimiento igual como en el control sin tratar.

Las sustancias activas, concentraciones de sustancia activa y los resultados se desprenden de la tabla I a continuación:

5

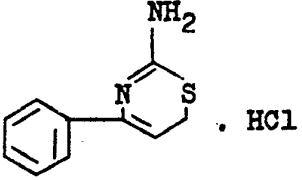
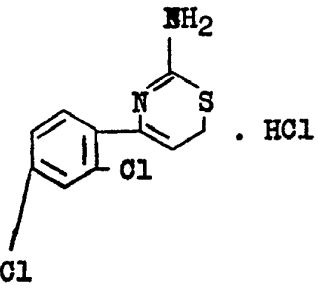
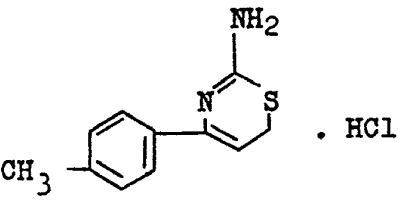


T A B L A I

Hongos o bacterias

Sustancias activas	Concentración de sus tancia activa ppm	Fusarium culmorum	Colletotrichum coffeanum	Rhizoctonia solani	Pythium ultimum	Pyricularia oryzae	Helminthosporium gramineum	Mycosphaerella muscicola	Phytophthora oactorum	Pellicularia sakii	Xanthomonas oryzae
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-NH-CS-S} \\ \\ \text{CH}_2\text{-NH-CS-S} \\ \text{(conocido)} \end{array}$	10	9	9	9	5	9	5	5	9	9	9
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \cdot \text{HCl}$	10	3	5	1	3	3	3	-	1	1	1
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2 \end{array} \cdot \text{HCl}$	10	-	-	5	-	5	-	5	3	1	-
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3) \end{array} \cdot \text{HCl}$	10	1	1	1	1	1	1	5	5	1	1

T A B L A I

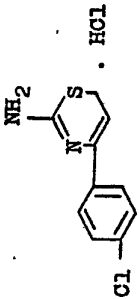
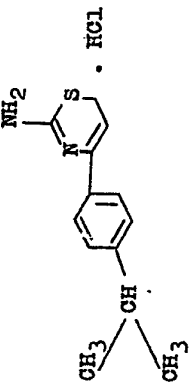
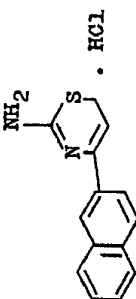
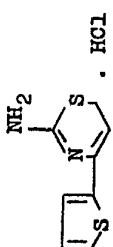
Sustancias activas	Concentración de sustancia activa ppm	Fusarium culmorum	Colletotrichum coffeanum	Rhizoctonia solani	Ho Pythi
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-NH-CS-S} \\ \\ \text{Zn} \\ \\ \text{CH}_2\text{-NH-CS-S} \end{array}$ (conocido)	10	9	9	9	
	10	3	5	1	
	10	-	-	5	
	10	1	1	1	

I

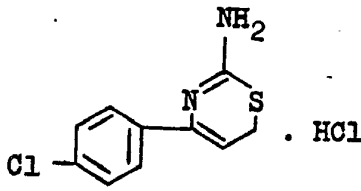
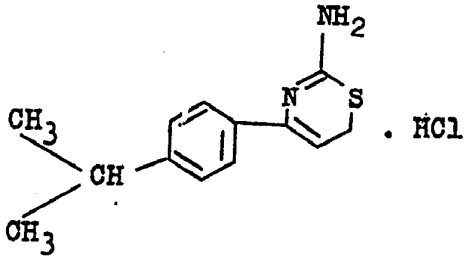
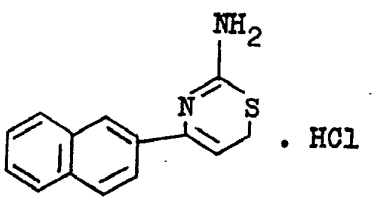
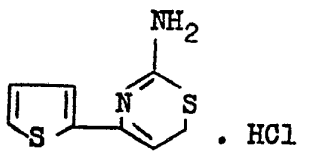
Hongos o bacterias

izoc- mia solani	Pythium ultimum	Pyricu- laria oryzae	Helmintho- sporium gramineum	Mycosphae- rella mu- sicola	Phytoph- thora cactorum	Pellicu- laria sa- sakii	Xanthomo- nas ory- zae
9	5	9	5	5	9	9	9
1	3	3	3	-	1	1	1
5	-	5	-	5	3	1	-
1	1	1	1	5	5	1	1

T A B L A I (Continuación)

Sustancias activas	Concentración de sustancia activa ppm	Hongos o bacterias									
		Fuse- rium culmo- rum	Colleto trichum coffea- rum	Rhizocto- nia sola- ni	Pythium ultimum	Pyricularia oryzae	Helmintho sporium gramineum	Mycosphae rella mu- sicola	Phytoph- thora castrorum	Pellion- laria sasakii	Xanthomox nas ory- zae
 <chem>Nc1nc(Cc2ccc(Cl)cc2)cs1.Cl</chem>	10	3	1	1	3	1	1	5	1	1	1
 <chem>Nc1nc(Cc2ccc(C(C)O)cc2)cs1.Cl</chem>	10	1	1	1	3	1	1	-	1	1	1
 <chem>Nc1nc(Cc2ccc3ccccc3cc2)cs1.Cl</chem>	10	-	5	1	5	1	5	-	1	1	-
 <chem>Nc1nc(Cc2ccc3c(s3)cc1)cs1.Cl</chem>	10	1	1	1	1	1	1	-	1	1	1

T A B L A I (Continu)

Sustancias activas	Concentración de sustancia activa ppm	Fusarium culmorum	Colletotrichum coffeae-num	Rhizoctonia solani	Hongos Pythium ultimum
 <chem>Nc1ccsc1-c2ccc(Cl)cc2.Cl</chem>	10	3	1	1	3
 <chem>Nc1ccsc1-c2ccc(C(C)C)cc2.O.Cl</chem>	10	1	1	1	3
 <chem>Nc1ccsc1.Cl</chem>	10	-	5	1	5
 <chem>Nc1ccsc1.Cl</chem>	10	1	1	1	1

II A I (Continuación)

Hongos o bacterias

Octo- cola-	<u>Pythium</u> <u>ultimum</u>	<u>Pyricu-</u> <u>laria</u> <u>oryzae</u>	<u>Helmintho-</u> <u>sporium</u> <u>gramineum</u>	<u>Mycosphae-</u> <u>rella mu-</u> <u>sicola</u>	<u>Phytoph-</u> <u>thora</u> <u>cactorum</u>	<u>Pellicu-</u> <u>laria</u> <u>sasakii</u>	<u>Xanthomo-</u> <u>nas ory-</u> <u>zae</u>
----------------	----------------------------------	---	---	--	--	---	---

	3	1	1	5	1	1	1
--	---	---	---	---	---	---	---

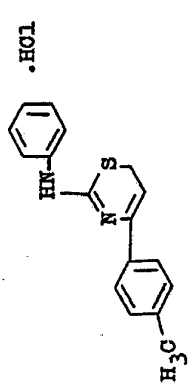
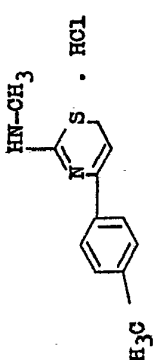
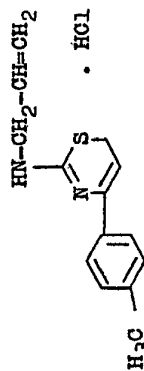
	3	1	1	-	1	1	1
--	---	---	---	---	---	---	---

	5	1	5	-	1	1	-
--	---	---	---	---	---	---	---

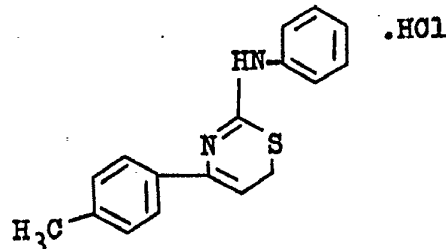
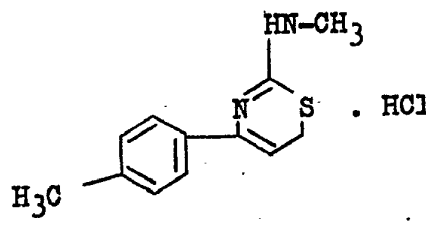
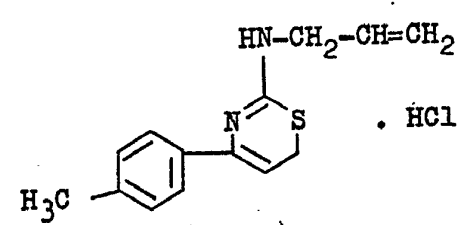
	1	1	1	-	1	1	1
--	---	---	---	---	---	---	---

T A B L A I (Continuación)

Hongos o bacterias

Sustancias activas	Concentración de sustancia activa ppm	Hongos					bacterias				
		Fusarium cylindricum	Colletotrichum coffeae-kunzei	Rhizoctonia solani	Pythium ultimum	Pyricularia oryzae	Helminthosporium gramineum	Mycosphaella cellulicola	Phytophthora oenotherae	Pellionia sasakii	Xanthomonas oryzae
	10	-	-	5	5	3	-	1	1	-	
	10	1	1	1	1	1	-	1	1	1	
	10	1	3	1	1	1	5	3	1	-	

T A B L A I (Continu

Sustancias activas	Concentración de sustancia activa ppm	Fusarium culmorum	Colletotrichum coffeenum	Hongos		Pythium ultimum
				Rhizoctonia solani	o bact	
	10	-	-	5		5
	10	1	1	1		1
	10	1	3	1		1

A I (Continuación)

Hongos:	o bacterias						
izooto- a sola-	Pythium ultimum	Pyricu- laria oryzae	Helmintho- sporium gramineum	Mycosphae- rella mu- sicola	Phytoph- thora cactorum	Pellicu- laria sasakii	Xanthomo- nas ory- zae

5 5 3 3 - 1 1 -

1 1 1 1 - 1 1 1

1 1 1 1 5 3 1 -

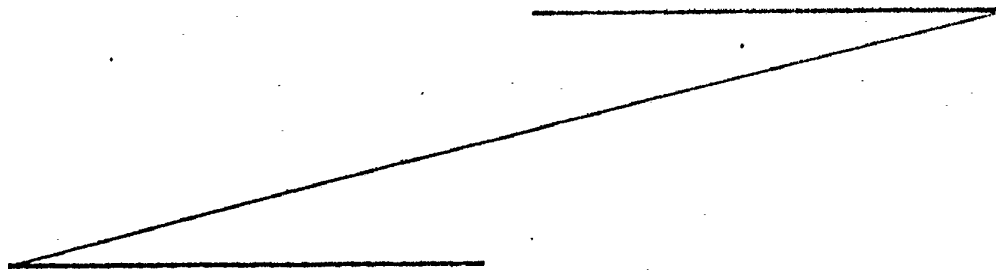
Ejemplo B - Ensayo con bacterias/*Xanthomonas oryzae*/sistémico

En cada caso 2,5 g de un granulado de piedra pómez de 0,5 a 1 cm de diámetro, conteniendo un 3 ó 6 % en peso de sustancia activa, se introducen en el agua de riego de plantas de arroz de 6 semanas de edad que se criaron en un tiesto. En cada tiesto se encuentran 1500 cc de tierra y 1500 cc de agua de riego. Por unidad de ensayo se emplean 2 a 3 tiestos.

La recepción de los preparados de ensayo se realiza a través de las raíces. Dos días después de la aplicación de los preparados se inoculan las plantas por pinchado de las hojas con agujas que previamente se habían introducido en una suspensión acuosa de bacterias de *Xanthomonas oryzae*. Las plantas se disponen a continuación de la inoculación en un recinto a 26 - 28°C y un 80 % de humedad relativa del aire.

10 días después de la inoculación se determina el ataque de todas las hojas dañadas por los pinchazos, y de esta manera inoculadas, de las plantas previamente tratadas con sustancia activa en % de las plantas de control, asimismo inoculadas pero sin tratar. 0 % significa ningún ataque, 100 % significa que el ataque es igual de elevado como en las plantas de control.

Las sustancias activas, las concentraciones de sustancia activa y los resultados se desprenden de la tabla II a continuación:



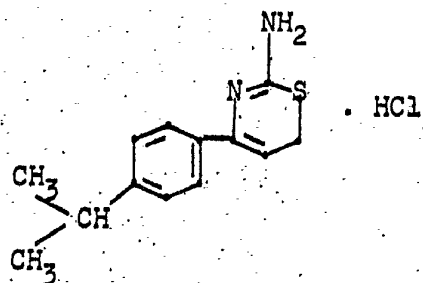
T A B L A II

Ensayo de bacterias/Xanthomonas oryzae/sistémico

Sustancia activa

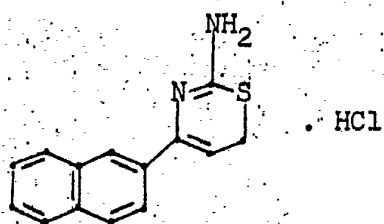
Ataque en % del ataque del control sin tratar con una concentración de sustancia activa (en %) de

granulado 6 % 3 %



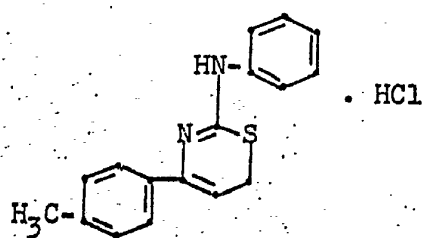
67

-



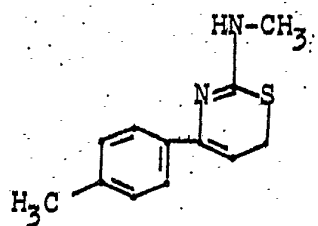
13

-



50

-



25

TABLA II (Continuación)

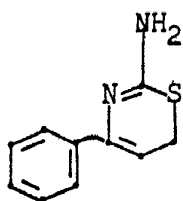
Ensayo de bacterias/*Xanthomonas oryzae*/sistémico

Ataque en %, del ataque del control sin tratar con una concentración de sustancia activa (en %) de

Sustancia activa

granulado 6 %

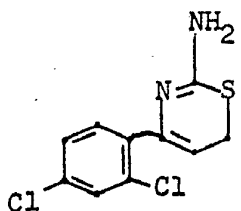
3 %



. HCl

38

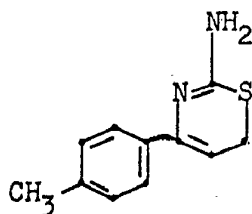
50



. HCl

25

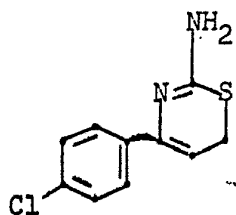
38



. HCl

25

75



. HCl

25

50

Ejemplo C

5. En ensayos en serie se agregaron en cada caso a 100 cc de solución de cultivo según Allen, que adicionalmente contenía un 1 % en peso de caprolactama como fuente orgánica de carbono y nitrógeno, cantidades correspondientes de los compuestos mencionados en la tabla III a continuación, en forma de sus hidroclo-
ros, disueltos en etanol acuoso, de manera que se obtuviesen series de concentración entre 1 y 100 mg por litro.

10. Poco tiempo después de la adición de los nuevos compuestos se infectaron las muestras con organismos mucósidos, aislados de los circuitos del agua de hilado empleada para la fabricación de poliamida (unos 10^6 gérmenes/cc).

15. La tabla III a continuación indica, para los hidroclo-
ros de los nuevos compuestos empleados, la concentración mínima microestática (MMK).

20. Aquí, las soluciones que presentan la concentración mínima microestática (MMK) o una concentración de sustancia activa mayor, se encuentra según la definición, totalmente
claras, también después de un cultivo durante 3 semanas a temperatura ambiente, es decir, se ha inhibido el fuerte aumento de los microorganismos y la formación de mucosas que se aprecian en las soluciones de cultivo libres de sustancia activa después de 3 a 4 días; lo mismo vale también para las soluciones que tienen una cantidad en sustancia activa superior al
25. MMK. Las soluciones con menor concentración en sustancia activa que el MMK muestran un crecimiento mas reducido en microorganismos que las soluciones de cultivo libres de sustancias activas, pero sin embargo no se mantienen totalmente
30. claras.

En la tabla III a continuación se han resumido los valores MMK para los compuestos indicados:

T A B L A III

Organismos de ensayo compuesto	Consumidores de caprolactama formadores de mucosas	
	MMK (mg/l)	
5	2-Amino-4-fenil-1,3-tiazina	7
	2-Amino-4-(p-clorofenil)-1,3-tiazina	7
	2-Amino-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazina	50
10	2-Amino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	15
	2-Amino-4-(p-isopropilfenil)-1,3-tiazina	30
	2-Amino-4-naftil-1,3-tiazina	50
	2-Amino-4-tienil-1,3-tiazina	2
	2-Metilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	3
15	2-Alilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	3
	2-Fenilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	5

Ejemplo D

En un agar preparado de mosto de cerveza y peptona se incorporan los compuestos mencionados en la tabla IV a continuación, en cada caso en concentraciones escalonadas entre 0,005 y 0,5 % en peso por cada muestra de ensayo. Después de solidificar el agar se efectúa la contaminación de las muestras de agar así preparadas en cada caso con distintas sustancias activas, en cada caso, en distintas concentraciones, con cultivos puros de *Penicillium glaucum*, *Chaetomium globosum* y *Aspergillus niger*.

Se evalúa después de un almacenamiento durante dos semanas a 28°C y una humedad relativa del aire de 60-70 %. En la tabla IV a continuación se indica como MMK la concentra-

ción, en cada caso, mas reducida contenida en una muestra de agar para el compuesto correspondiente bajo la cual no se presentó ningún crecimiento por la clase empleada.

T A B L A IV

5

MMK (% en peso)

Compuesto	Penicillium glaucum	Chaetomium globosum	Aspergillus niger
2-Amino-4-fenil-1,3-tiazina	0,05	0,01	0,05
10 2-Amino-4-(p-clorofenil)-1,3-tiazina	0,05	0,02	0,05
2-Amino-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazina	0,2	0,1	0,2
2-Amino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,05	0,02	0,05
15 2-Amino-4-(p-isopropilfenil)-1,3-tiazina	0,1	0,05	0,2
2-Amino-4-naftil-1,3-tiazina	0,5	0,05	0,5
2-Amino-4-tienil-1,3-tiazina	0,02	0,005	0,02
20 2-Metilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,05	0,01	0,03
2-Alilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,05	0,01	0,05
2-Fenilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,5	0,05	0,5

25

Ejemplo E

En la forma descrita en el ejemplo D se preparan muestras con contenidos escalonados de los compuestos indicados en el ejemplo D con un caldo de Agar y se contamina con Bacterium coli y Bacterium pyocyanum, se incuba y se evalúa después de 2 semanas.

30

Los resultados obtenidos se han resumido, en igual forma como en el ejemplo D, en la tabla V a continuación:

T A B L A V

Organismos de ensayo: Bacterias

Compuestos	MMK (% en peso)	
	Bacterium coli	Bacterium pyocyaneum
2-Amino-4-fenil-1,3-tiazina	0,05	0,1
2-Amino-4-(p-clorofenil)-1,3-tiazina	0,07	0,2
2-Amino-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazina	0,07	0,5
2-Amino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,05	0,1
2-Amino-4-naftil-1,3-tiazina	0,05	0,5
2-Amino-4-tienil-1,3-tiazina	0,05	0,1
2-Metilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,05	0,2
2-Alilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,05	0,2

Ejemplo F

Un cultivo mixto de algas verdes, azules, marrones y de sílice se introducen en muestras de 100 cc de solución de cultivo según Allen (Arch. Mikrobiol. 17, págs. 34-53 (1952)). Después de 2 semanas se ha teñido la solución de cultivo intensamente verde-azul, debido al amplio crecimiento de las algas.

En la tabla VI a continuación se indican las concentraciones mínimas que por adición de los compuestos indicados a la solución se han de alcanzar para actuar en forma destructora sobre este cultivo mixto de algas; el efecto se aprecia aquí en la incoloridad de la solución.

T A B L A VI

Concentración en % de los compuestos de la presente invención que actúan como destructores sobre un cultivo mixto de algas.

5

Compuesto	Concentración
2-Amino-4-fenil-1,3-tiazina	0,01
2-Amino-4-(p-clorofenil)-1,3-tiazina	0,007
2-Amino-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazina	0,01
2-Amino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,007
10 2-Amino-4-tienil-1,3-tiazina	0,005
2-Metilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,007
2-Alilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,005
2-Fenilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	0,01

15

Ejemplo G

En una muestra de agua de tamizado de una fábrica de papel, que contenía $1,5 \cdot 10^7$ gérmenes por cc (principalmente formadores de mucosa) redujo la adición de 80 ppm de 2-amino-4-(p-clorofenil)-1,3-tiazina, en el plazo de unas 5 horas, el número de gérmenes en más de un 99 %.

20

Ejemplo H

La conservación de colorantes de dispersión, que contienen plastificantes, es especialmente difícil. Para lograr suficiente estabilidad al almacenamiento se precisan concentraciones relativamente altas de los agentes de conservación conocidos.

25

Muestras de tales colorantes de dispersión, con un contenido de 0,15 a 0,2 % en peso de 2-amino-4-tienil-1,3-tiazina, se infectaron con microorganismos aislados de un colorante de dispersión echado a perder. Quedó suprimida cualquier

30

descomposición microbial; las determinaciones del número de gérmenes indicó que los gérmenes introducidos habían sido destruidos.

Ejemplo 1

5 20,3 g (0,1 moles) de β -cloroetil-fenilcetona se calientan hasta hervir con 7,6 g (0,1 moles) de tiourea en 100 cc de etanol, que contiene disueltos 0,5 % en peso de ácido clorhídrico, hasta que (después de unas 3 - 4 horas) los compuestos de partida no se puedan demostrar por cromatografía de capa delgada en una muestra. A continuación se separa por destilación, azeotrópicamente, el etanol, bajo adición simultánea de tolueno en la medida que se separa etanol por destilación, y la mezcla de reacción de tolueno resultante se hierve aún durante 1/2 hora en el separador de agua. Se separan así 23 g (aproximadamente 88 % de la teoría) de hidrocloreuro de 2-amino-4-fenil-1,3-tiazina en bruto, del punto de fusión 204°C en forma de cristales débilmente teñidos de amarillo y se separan por filtración. Mediante recristalización en etanol se obtiene el hidrocloreuro de 2-amino-4-fenil-1,3-tiazina puro del punto de fusión 210°C.

15 Análisis: $C_{10}H_{11}ClN_2S$ (Mol 226,7)

 % calculado : C 53,0 H 4,82 N 12,35 Cl 15,65 S 14,18

 % encontrado: C 53,0 H 4,52 N 12,3 Cl 15,7 S 14,3

20 De la solución acuosa del hidrocloreuro se precipita la base por adición de lejía sódica acuosa diluida y se separa por filtración. Mediante recristalización en una mezcla de partes en volumen iguales de benceno y ciclohexano se obtiene la 2-amino-4-fenil-1,3-tiazina pura del punto de fusión 137°C.

Análisis: $C_{10}H_{10}N_2S$ (Mol 190,27)

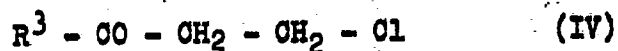
% calculado : C 63,1 H 5,25 N 14,7 S 16,85

% encontrado : C 63,0 H 5,36 N 14,4 S 16,5

Ejemplos 2 - 6

5

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 se hacen reaccionar en cada vaso 0,1 moles de tiourea con 0,1 moles de una β -cloroetil-cetona de fórmula



10

donde R^3 tiene en cada caso, el significado indicado en la tabla VII a continuación, en 100 cc de etanol que contenía disueltos 0,5 % en peso de ácido clorhídrico.

Los compuestos obtenidos y sus puntos de fusión se han resumido en la tabla VII a continuación.

15

T A B L A VII

Ejemplo nº	R^3	Nuevo compuesto	Punto de fusión	
			Hidrocloruro	Rendimiento
2	p-Clorofenilo	2-Amino-4-(p-clorofenil)-1,3-tiazina	223°C	88,5 % de la teoría
3	p-Metilfenilo	2-Amino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina	211°C	98,5 % de la teoría
4	p-Isopropilfenilo	2-Amino-4-(p-isopropilfenil)-1,3-tiazina	213°C	98 % de la teoría
5	Tienilo	2-Amino-4-tienilo-1,3-tiazina	192°C	98 % de la teoría
6	Naftilo-(2)	2-Amino-4-naftilo-(2)-1,3-tiazina	210°C	73,5 % de la teoría

30

El punto de fusión de la base libre del compuesto men-

cionado en el ejemplo 2 se encuentra en 127°C.

Ejemplo 7

5 2,9 g (0,025 moles) de N-alil-tiourea y 4,7 g (0,025 moles) de p-metilfenil- β -cloroetilcetona se calientan bajo reflujo durante media hora en 100 cc de etanol que contienen disueltos 0,5 % en peso de ácido clorhídrico. A continuación se evapora bajo repetidas adiciones de tolueno, en vacío a la trompa de agua, a unos 45°C de temperatura del baño en el baño María hasta sequedad. El residuo se recoge en unos 30
10 cc de acetona. Después de frotar con poco éter se separa de la solución acética 6,3 g (aprox. 90 % de la teoría) de hidrocloreuro de 2-alilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina en forma cristalina. Mediante recristalización en acetona se obtiene el compuesto puro; punto de fusión 133°C.

15 Análisis: C₁₄H₁₇ClN₂ (Mol 280,81)

% calculado : C 59,90 H 6,09 N 9,96 S 11,40 Cl 12,65

% encontrado : C 60,0 H 6,06 N 9,99 S 11,3 Cl 12,6

Ejemplo 8

20 3,8 g (0,025 moles) de N-fenil-tiourea y 4,7 g (0,025 moles) de p-metilfenil- β -cloroetil-cetona se calientan durante 1 hora bajo reflujo en 100 cc de etanol, que contiene disueltos 0,5 % en peso de ácido clorhídrico. A continuación se elabora la mezcla de reacción como descrito en el ejemplo 2. Se obtienen 5,7 g (unos 71 % de la teoría) de hidrocloreuro de 2-fenilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina del punto de
25 fusión 179°C (después de recristalizar en una mezcla de partes en volumen iguales de acetona y metanol).

Ejemplo 9

30 24,9 g (0,1 mol) de 2,4-diclorofenil- β -cloroetil-cetona (al 95 %) se calientan bajo reflujo con 7,6 g (0,1 mol)

de tiourea en 100 cc de etanol. Después de unas 3,5 horas se ha separado el producto de reacción como cristalizado incoloro; se obtienen 23,7 g (unos 85 % de la teourea) de hidrocloreuro de 2-amino-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazina como cristalizado incoloro del punto de fusión 236°C.

Análisis: $C_{10}H_9Cl_3N_2S$ (Mol 295,62)

% calculado : C 40,64 H 3,08 N 9,43 S 10,8 Cl 36,05

% encontrado : C 40,7 H 3,08 N 9,29 S 11,0 Cl 36,1

Al agregar lejía sódica acuosa diluida a una solución acuosa del hidrocloreuro se obtiene la base como precipitado blanco; por recristalización en benceno se obtiene la 2-amino-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazina del punto de fusión 166°C.

Análisis: $C_{10}H_8Cl_2N_2S$ (Mol 259,17)

% calculado : C 46,60 H 3,15 N 10,81 S 11,94 Cl 27,5

% encontrado : C 46,3 H 3,28 N 10,9 S 11,6 Cl 27,9

Ejemplo 10

4,7 g (0,025 moles) de β -cloroetil-(p-metilfenil)-cetona se calientan hasta hervir con 2,25 g (0,025 moles) de N-metil-tiourea en 100 cc de etanol, que contiene 0,5 % en peso de ácido clorhídrico, (unos 30 minutos), hasta que una muestra de la mezcla de reacción no permita que por cromatografía de capa delgada se pueda apreciar ningún producto de partida. A continuación se separa de la solución de reacción el etanol, bajo sustitución simultánea por tolueno, y la solución de tolueno resultante se hierve aún durante 1/2 hora en el separador de agua. Se separan así 5,6 g de hidrocloreuro de 2-metilamino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina (unos 86 % de la teoría) como cristales marrones, pegajosos. Después de recristalizar en acetona/metanol (2:1) asciende el punto de fusión del compuesto puro a 162°C.

Ejemplo 11

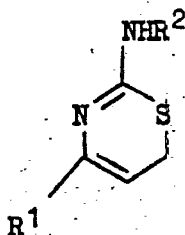
4,7 g (0,025 moles) de β -cloroetil-(p-metilfenil)-cetona se calientan hasta hervir con 5,05 g (0,025 moles) de N-naftil-(2)-úrea en 100 cc de etanol, que contiene 0,5 % en peso de ácido clorhídrico, (aproximadamente 1 hora) hasta que en una muestra de la mezcla de reacción, por cromatografía de capa delgada, no se puede demostrar ningún compuesto de partida. A continuación se separa por destilación, bajo sustitución en forma igualada por tolueno, el etanol y la solución de tolueno resultante se sigue hirviendo aún durante 1/2 hora en el separador de agua. Se precipitan así 6,9 g (unos 72,7 % de la teoría) de hidrocloruro de 2-naftil-(2)-amino-4-(p-metilfenil)-1,3-tiazina como cristales gris claro del punto de fusión 210°C. Por recristalización en metanol se obtiene el compuesto puro del punto de fusión 212°C.

- N O T A -

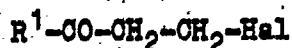
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 1 de junio de 1974, bajo el número P 24 26 653.3, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-AMINO-1,3-TIAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para preparar 2-amino-1,3-tiazinas,

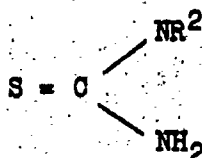
de fórmula



10 donde R¹ significa un resto aromático carbocíclico o heterocíclico, en caso dado sustituido; y R² significa hidrógeno, un resto alquilo, alquenilo o un resto aromático carbocíclico, en caso dado sustituido, caracterizado porque una β-halogenoetil-cetona de fórmula



15 donde Hal significa halógeno y R¹ tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con una tiourea de fórmula general



20 donde R² tiene el significado arriba indicado.

25 2*.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trabaja dentro del margen de temperaturas entre 15 a 150°C.

3*.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente.

30 4*.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque en el disolvente se disuelve ácido clorhídrico.

5^o.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agua y en caso dado disolvente se eliminan por destilación azeotrópica con un hidrocarburo alifático o aromático.

5 6^o.- Procedimiento para preparar 2-amino-1,3-tiazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 32 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

30 MAYO 1975
ALEX ANDERSON Y HERREY
Estrada 1, Gran Encina

