



19 ES	11	NUMERO	10 A I
	21	439503	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		17 JUL. 1975	

(Case K:2029)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
25367 A/74	19-7-74	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A01N	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE OXATIAGINAS NEMATOCIDAS

71 SOLICITANTE (S)

MONTEDISON S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MILAN (Italia)

72 INVENTOR (ES)

Claudio Giordano - Mario Ferraris - Elena Barsuglia

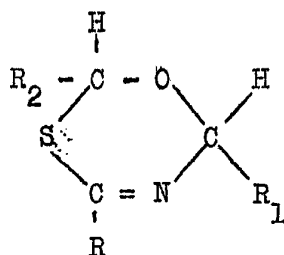
73 TITULAR (ES)

MONTEDISON S.p.A.

74 REPRESENTANTE

DON JAIME ISERN GUYAS, Agente Propiedad Industrial

la fórmula general:



5.

en la que

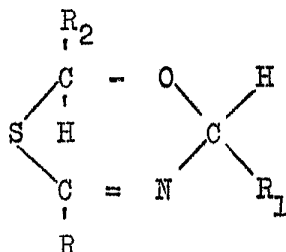
R representa un alquilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 10, un arilo con un número de átomos de carbono comprendido entre 6 y 12 o un alquilarilo;

10.

R_1 y R_2 iguales o diferentes entre sí, pueden ser átomos de hidrógeno y/o grupos de alquilo con 1 a 10 átomos de carbono.

Ahora se ha descubierto, y este es el objeto del invento, que los compuestos de la fórmula general:

15.



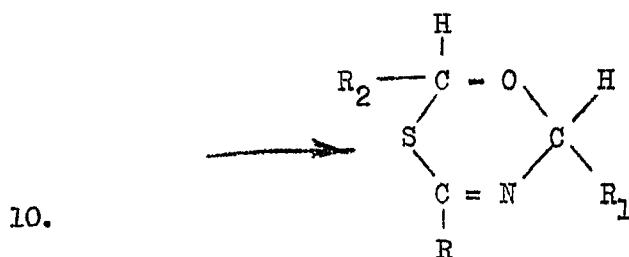
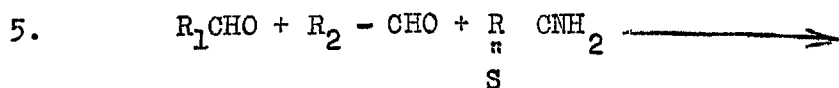
(en la que R es un arilo, eventualmente substituído, R_1 y R_2 iguales o diferentes entre sí son H o CH_3) tienen una actividad nematocida efectiva y están dotados de una baja toxicidad para animales de sangre caliente.

Estos derivados de 1,3,5-oxatiacina se preparan haciendo reaccionar un aldehído de la fórmula general $\text{R}_1\text{-CHO}$ y/o $\text{R}_2\text{-CHO}$ con una tioamida alifática de la fórmula

25.

general $R - \underset{\text{S}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}\text{NH}_2$ en presencia de un ácido fuerte

no oxidante, o un ácido Lewis, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C siguiendo la reacción:



Más concretamente, cuando R es un fenilo sustituido, los substituyentes aptos para impartir la mayor actividad nematocida posible son los halógenos y los alquilo-
 15. los inferiores y la posición de substitución es 4 o 3, 4 cuando los substituyentes son 2.

Las oxatiacinas de este invento exhiben una toxicidad que va de 300 a mas de 1000 mg/kg en las ratas. Las cantidades de sustancia, en partes por millón, a ser administradas al terreno pueden iniciarse a partir de 1 ppm e
 20. ir aumentándose.

La administración puede llevarse a cabo esparciendo la sustancia activa en forma de soluciones o suspensiones, eventualmente en presencia de emulgentes, agentes ten-
 25. sioactivos y/u otros pesticidas y/o herbicidas y/o fertilizantes, así como esparciendo dicha sustancias activas sobre el terreno en estado sólido eventualmente soportándolas o mezclándolas con otras sustancias que se desee adicionar.

Algunas oxatiacinas que han proporcionado buenos resultados son:

4-fenil-6-H-1,3,5-oxatiacina (marca de la peticionaria DIRI 2434),

5. 4-fenil-2-metil-6-H-1,3,5-oxatiacina (marca DIRI 2538),
4-(p.tolil)-6-H-1,3,5-oxatiacina (marca DIRI 2656),
4-(4-clorofenil)-6H-1,3,5-oxatiacina (marca DIRI 2635),
4-(4-metoxifenil)-6H-1,3,5-oxatiacina (marca DIRI 2657).

10. El método de preparación para las oxatiacinas de este invento es sustancialmente el descrito en la solicitud de patente italiana nº 22039 A/73 antes citada: reacción de tiobenzamida eventualmente substituida con acetilaldehido o formaldehido, en presencia de un ácido fuerte no oxidante o de un ácido Lewis, a temperaturas comprendidas entre -20°C y +100°C.
- 15.

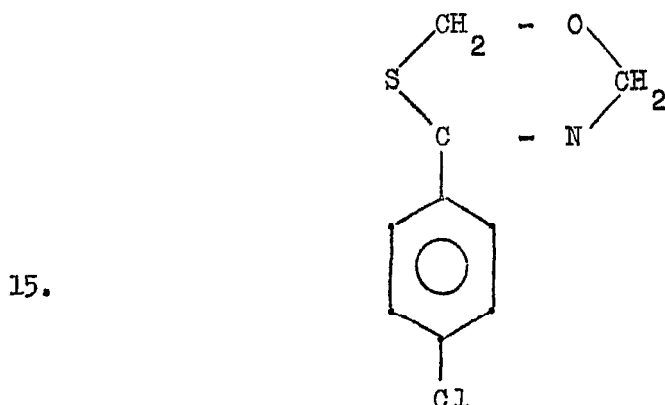
Con el fin de ilustrar mejor el invento se ofrecen los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1.

Preparación de 4(4-clorofenil)-6H-1,3,5-oxatiacinas.

20. A una solución de 10,175 g (0,1 mol) de N-hidroximetil-p-clorotiobenzamida y 3 g (igual a 0,1 mol de CH₂) de para-formaldehido en 100 g de ácido acético se adiciona a gotas una solución constituida por 235 g (0,24 moles) de ácido sulfúrico al 100% en 50 g de ácido acético, manteniendo la temperatura a unos 15°C. Después de agitarse durante 50 horas a 15°C se vierte la substancia bruta en hielo, se alcaliniza con una solución de NaOH al 40%, manteniendo la temperatura a unos 5°C y luego se extrae con éter etílico.
- 25.

5. Luego se lava el extracto etéreo con HCl_2N a unos 5°C y se alcaliniza la solución ácido acuosa a la misma temperatura con una solución al 40% de NaOH y se extrae con éter etílico. El extracto etéreo, evaporado hasta sequedad, deja un producto sólido con un punto de fusión (p.f.) de $51^\circ\text{--}52^\circ\text{C}$, reconocido en base al análisis elemental, a partir de espectro de IR, mediante la prueba de RMN (resonancia magnética nuclear) y mediante espectrofotometría de masa como una 4-(4-clorofenil)-6H-1,3,5-oxatiacina de la fórmula:
- 10.



EJEMPLOS 2 y 3:

Preparación de 4-(p-tolil)- y 4-(4-metoxifenil)-6H-1,3,5-oxatiacina.

20. Siguiendo el mismo procedimiento que el del ejemplo 1, haciendo reaccionar con paraformaldehído respectivamente N-hidroximetil-tolilbenzamida y N-hidroximetil-p-metoxibenzamida, se obtiene: 4-(p.tolil)-6H-1,3,5-oxatiacina con un punto de fusión = $55^\circ\text{--}56^\circ\text{C}$ y rendimiento del 42% y 4(4-metoxifenil)-6H-1,3,5-oxatiacina con punto de fusión = 66° a 67°C y con rendimiento del 22,5%.
- 25.

El análisis elemental, el espectro de infrarrojo, la espectrofotometría de masa y la RMN confirman la fórmula.

EJEMPLO 4.

5. Prueba para determinar la actividad nematocida sobre Meloidogyne incognita Chitwood (Tylenchida, Heteroderidae).
10. Se mezcló tierra de campo y arena infestada con la adición de raíces desmenuzadas de tomatera sobre las que se había desarrollado M incognita durante unos 3 meses, en una relación volumétrica de 1:1.
15. Por medio de una mezcladora mecánica se esparció uniformemente en 1 kg de terreno 100 cc de solución hidroacetónica (acetona al 20%, vol/vol) de la oxatiacina estudiada. Luego se distribuyó esta tierra en tiestos de material plástico (con fines de control se llenó un tiesto con tierra dotada de las mismas características e igualmente infestada, pero sin nematocidas) con una capacidad de unos 800 cc. Al cabo de 5 días se transplantaron a cada uno de estos tiestos 5 pequeñas tomateras de unos
20. 15 cms. de alto.
25. Después de 14 días del trasplante se examinaron las raíces de las tomateras, extraídas del terreno, para determinar el grado de infestación por medio de la cuenta del número de galerías que habían formado en éstas. La actividad nematocida se expresó según una escala de actividad que va de 0 a 5, en donde 0 indica que no ha habido reducción del ataque de la peste, o sea, que las plantas no pueden distinguirse de la planta testigo, mientras que 5 indica que no ha habido formación de galerías (acti-

vidad total).

La temperatura se mantuvo a $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, manteniéndose la humedad relativa a $60 \pm 5\%$. La iluminación se obtuvo con tubos fluorescentes de 2500 lux. El fotoperiodo fue de 17 horas. Los resultados se exponen en la Tabla I que sigue:

5.

TABLA I

Actividad nematocida de los compuestos del invento sobre tomateras infestadas con Meoloidogyne incognita Chitwood.

10.	Producto de fórmula: $\begin{array}{c} \text{R}_2\text{-CH} - \text{O} - \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \quad \quad \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{R} \quad \quad \quad \text{R}_1 \end{array}$	R	R ₁	R ₂	Dosis p.p.m.	Actividad
15.	nombre:					
	DIRI 2434	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	H	H	20	5
	DIRI 2538	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	H	CH_3	100	5
	DIRI 2656	$\text{pCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	H	H	20	4-5
	DIRI 2635	$\text{pCl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	H	H	20	5
20.	DIRI 2657	$\text{pCH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	H	H	4 20	4-5 5
	Testigo	---	-	-	--	0

EJEMPLO 5.

Determinación de la toxicidad aguda de DL_{50} mediante administración oral a ratas de un grupo de productos con actividad nematocida según el invento.

25.

A) Metodología:

Animal de prueba: rata albina, raza Wistar 50% machos

- y 50% hembras, con un peso de 100 gramos cada uno; 10 animales para cada dosis. Las ratas, después de permanecer encerradas durante cierto tiempo, se mantuvieron sin alimento desde 6 horas antes a 2 horas después del tratamiento y a continuación se sometieron a observación durante 10 días, durante cuyo tiempo se alimentaron con pienso calibrado en pellas y con agua ad libitum.
- 5.

- El tratamiento se llevó a cabo introduciendo en el estómago cantidades pre-establecidas del producto bajo examen por medio de una sonda gástrica conectada a una jeringa de precisión.
- 10.

- Sobre la base de la mortalidad porcentual obtenida con diversas dosis después de 10 días se calculó la DI_{50} y se estableció la inclinación de la línea recta de regresión con los límites fiduciaros según el método estadístico de Lichtfield y Wilcoxon.
- 15.

B) Resultados:

- DIRI 2434 - DI_{50} mg/kg 650, límites fiduciaros inferior y superior con un nivel de probabilidad de error del 5%, 575-734. La prueba se efectuó sobre 40 ratas, 50% machos y 50% hembras.
- 20.
- DIRI 2538 - DI_{50} mg/kg 655, límites fiduciaros inferior y superior con un nivel de probabilidad de error del 5%; 503-800. La prueba se llevó a cabo sobre 40 ratas, 50% machos y 50% hembras.
- 25.
- DIRI 2635 - DI_{50} mg/kg mas de 500. La prueba se llevó a cabo sobre 20 ratas, 50% machos y 50% hembras.
- DIRI 2656 - DI_{50} mg/kg superior a 1000. La prueba se

llevó a cabo sobre 20 ratas, 50% machos y 50% hembras.
DIRI 2657 - DL₅₀ mg/kg alrededor de 900. La prueba se
llevó a cabo sobre 40 ratas, 50% machos y 50% hem-
bras.

5.

= . =

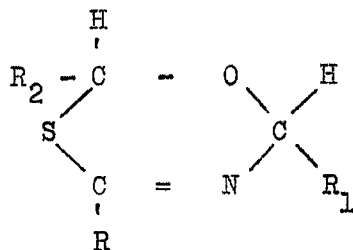
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-
dicaciones, con prioridad de la solicitud de patente ita-
liana nº 25367 A/74 del 19 de Julio de 1974.

10.

1. Un procedimiento para la preparación de oxa-
tiacinas nematocidas, de la fórmula general

15.



en la que

R es un anillo, eventualmente substituído,

20.

R₁ y R₂, iguales o diferentes entre sí, son H, o CH₃,
que constituyen la materia activa para la formulación de
composiciones nematocidas líquidas en soluciones superio-
res, eventualmente en presencia de emulgentes, o sólidos
de extensión, en unión de compuestos vehiculares adecuados,
caracterizado porque se hace reaccionar un aldehído de la
fórmula general R₁CHO y/o R₂CHO (en donde R₁ y R₂ iguales
o distintos, son H o alquilos con 1 a 10 átomos de C) con
una tioamida alifática de la fórmula general R - C - NH₂

25.

S

(en donde R es un alquilo de $C_1 + C_{10}$, un arilo de C_6 o C_{12} , o un alquil-arilo) en presencia de un ácido fuerte no oxidante o de un ácido Lewis, a una temperatura comprendida entre $-20^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$ a lo sumo.

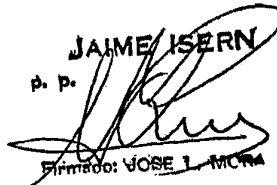
5. 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización se seleccionan preferentemente, en conceptos de sustancias activas de la fórmula general citada, aquellos compuestos en que el sustituyente R representa fenilo, p-tolilo, p-clorofenilo ó p-metoxifenilo, siendo R_1 y R_2 hidrógeno, o también cuando R representa fenilo y el sustituyente en posición 2 es metilo.

10. 3. Un procedimiento para la preparación de oxatiacinas nematocidas.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Julio 1975

p. a.

JAIMÉ ISERN
p. p.

Firmado: JOSE L. MORAN

