

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 449531	10 A1
22 FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
593,096	3-7-75	Estados Unidos
593,094	3-7-75	Estados Unidos

24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A01N	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

27 TITULO DE LA INVENCION UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,5-DIFENIL-4 (IH)- PIRIDAZINONAS (TICNAS)
--

28 SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos
29 INVENTOR (ES) Riaz Fazal Abdulla, hindú y Quentin Francis Soper, estadounidense
30 TITULAR (ES)
31 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOLIBURU

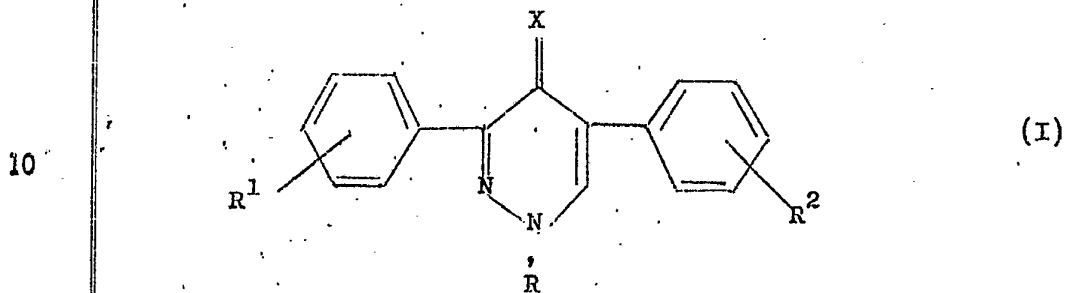
1 Esta invención pertenece al campo de la química
orgánica agrícola, y proporciona a la técnica un nuevo pro-
cedimiento para preparar nuevos compuestos que son útiles
para reducir el vigor de las plantas herbáceas no deseadas.
5 El crecimiento de plantas fuera de lugar tiene efectos da-
ñinos bien conocidos en cultivos que están infectados con
tales plantas. Las plantas no deseadas que se desarrollan
en la tierra de cultivo, así como también en tierra barbe-
chada consumen el agua y los nutritivos de la tierra. De
10 esta manera, dichas plantas constituyen un escape serio de
los recursos de la tierra y también hacen sombra a las plan-
tas de cultivo.

Los compuestos de la fórmula I son nuevos para
la química orgánica, aunque se han descrito antes algunas
15 piridazinonas. Por ejemplo, Breslow y otros, "Diphenyl-
cyclopropenone". J. Am. Chem. Soc. 87, 1320-25 (1965), e
Izzo y otros, "Reaction of Diazomethane with Cyclopropene-
nas", Chem. & Ind. 839-40 (1964) describe procedimientos
para hacer la 3,5-difenil-4(1H)-piridazinona. Estas sínte-
20 sis previas de piridazononas han sido muy difíciles y han
requerido de compuestos intermediarios no usuales. Uno de
sus reactivos, el diazometano, es un compuesto peligroso,
y el otro reactivo, la ciclopropenona, es extremadamente
difícil de conseguir. Este compuesto, sin un sustituyente
25 1-alquilo, no es un herbicida útil.

Algunas piridazononas han encontrado empleo en
la química agrícola, Por ejemplo, la 4-cloro-5-metilamino-
2-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-3(2H)-piridazinona es
un herbicida que se encuentra en el mercado. Patente de
30 los Estados Unidos 3,644,355. La patente de Alemania Orien-

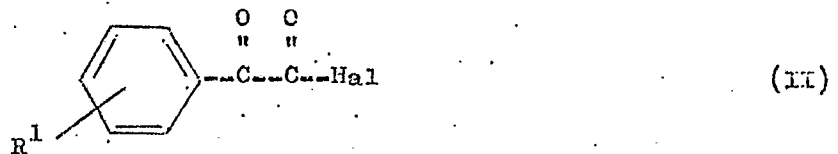
1 tal 105,446 describe 1-fenil-6-piridazinonas que tienen subg
tituyentes halógeno o amino en las posiciones 4 y 5, las
cuales se dijo eran herbicidas selectivos.

5 Esta invención proporciona a la técnica de la quí-
mica agrícola, un nuevo procedimiento para preparar nuevos
compuestos de la fórmula general:



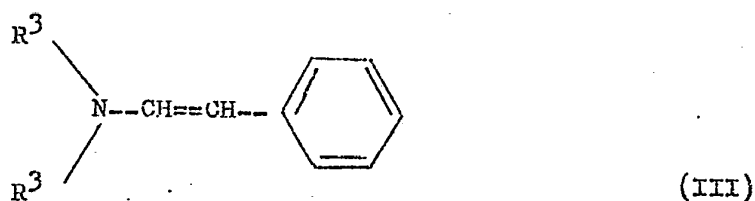
en donde

15 X es oxígeno o azufre;
R es alquilo de C₁-C₃;
R¹ y R² independientemente son hidrógeno, trifluor
metilo, flúor, cloro, bromo o metilo, el cual se caracteriza
por hacer reaccionar un halogenuro de glioxibilo de fórmula
20 general



25 en donde R¹ es definido como antes y Hal es flúor, cloro o
bromo, con una estirilamina de fórmula general

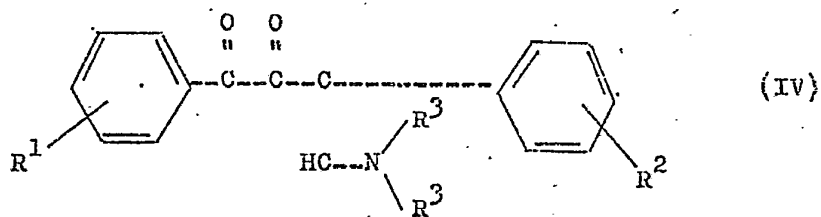
30



5

en donde R^2 se define como antes, y los grupos R^3 independientemente son alquilo de C_1-C_3 , o los grupos R^3 se combinan con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino, a una temperatura de aproximadamente $0^{\circ}C$. a aproximadamente $40^{\circ}C$. en un disolvente de reacción inerte, en presencia de una base para formar una enaminoacetona de fórmula general

10



20

en donde los diversos términos se definen como antes, y haciendo reaccionar la enaminoacetona con una hidrazina de fórmula $R-NHNH_2$, o un hidrato o halogenohidrato de la misma, a una temperatura de aproximadamente $0^{\circ}C$. a aproximadamente $40^{\circ}C$., en un segundo disolvente de reacción inerte y, cuando se desean los compuestos de fórmula I, en donde X es azufre,

25

tratar los compuestos de fórmula I, en donde X es oxígeno con P_2S_5 .

Cada etapa del procedimiento anterior es, por sí misma un procedimiento nuevo en la técnica de la química orgánica.

30

En la fórmula anterior, el término alquilo de

1 C₁C₃ se utiliza para referirse a grupos sustituyentes tales como metilo, etilo e isopropilo, El término halogenohidrato se refiere al clorhidrato, al bromhidrato, al yodhidrato y al fluorhidrato. El término Hal es flúor, cloro, bromo o yodo.

5 Se presentan los siguientes compuestos de la fórmula I para asegurarse de que aquellos expertos en la técnica entiendan la invención. Los compuestos siguientes, por supuesto, no limitan la invención, sino que meramente la ejemplifican.

10 1-metil-5-fenil-3-(alfa, alfa, alfa-trifluor-c-tolil)-4(1H)-piridazinona

1-etil-5-fenil-3-(3-fluorfenil)-4-(1H)-piridazinona

15 1-metil-3-fenil-5-(alfa, alfa, alfa-trifluor-p-tolil)-4(1H)-piridazinona

5-(2-clorofenil)-3-fenil-1-propil-4(1H)-piridazinona

1-etil-5-(3-fluorfenil)-3-fenil-4(1H)-piridazinona

20 1-isopropil-5-fenil-3-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-4(1H)-piridazinona

3-(2-clorofenil)-5-fenil-1-propil-4-(1H)-piridazinona

25 1-etil-3-(2-fluorfenil)-5-fenil-4(1H)-piridazinona

3-(4-clorofenil)-1-metil-5-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-4(1H)-piridazinona

5-(3-clorofenil)-1-metil-3-fenil-4-(1H)-piridazinona

30 3-(3-clorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1-metil-4-(1H)-

- 1 piridazinotiona
5-fenil-1-propil-3-(m-tolil)-4(1H)-piridazinotiona
3-(3-bromofenil)-1-etil-5-fenil-4(1H)-piridazinona
3-(4-fluorofenil)-5-fenil-1-propil-4(1H)-pirida-
- 5 zinotiona
5-(4-bromofenil)-1-isopropil-3-fenil-4(1H)-pirida-
zinotiona
5-(4-clorofenil)-1-metil-3-fenil-4(1H)-piridazino-
tiona
- 10 1-etil-3-(m-tolil)-5-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-
tolil)-4(1H)-piridazinona
1-isopropil-5-fenil-3-(p-tolil)-4(1H)-piridazinona
5-(3-fluorofenil)-1-metil-3-(alfa, alfa, alfa-tri-
fluoro-p-tolil)-4(1H)-piridazinotiona
- 15 3-(2-bromofenil)-5-fenil-1-propil-4(1H)-pirida-
zinona
5-(3-bromofenil)-1-etil-3-fenil-4(1H)-piridazin-
tiona.
- 20 1-etil-5-(m-tolil)-3-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-p-
tolil)-4(1H)piridazinona
5-(3-bromofenil)-3-(2-clorofenil)-1-metil-4(1H)-
piridazinotiona
- 25 1-metil-3-fenil-5-(o-tolil)-4(1H)-piridazinotiona
5-(2-clorofenil)-1-metil-3-(alfa, alfa, alfa-trifluor
-m-tolil)-4(1H)-piridazinona
5-(4-clorofenil)-1-etil-3-(3-fluorofenil)-4(1H)-
piridazinona
- 30 3-fenil-1-propil-5-(m-tolil)-4(1H)-piridazinotiona
5-(3-bromofenil)-1-etil-3-(o-tolil)-4(1H)-pirida-
zinona

1

5-(4-bromofenil)-1-isopropil-3-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-4(1H)-piridazinona

5-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(o-tolil)-4(1H)-piridazinona

5

3-(3-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-1-metil-4(1H)-piridazinotona

3-(4-clorofenil)-1-etil-5-(m-tolil)-4(1H)-piridazinotona

10

5-(3-fluorofenil)-1-metil-3-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-p-tolil)-4(1H)-piridazinona

5-(3-bromofenil)-1-etil-3-fenil-4(1H)-piridazinona

5-(3-bromofenil)-3-(2-clorofenil)-1-metil-4(1H)-piridazinona

15

1-metil-3-fenil-5-(o-tolil)-4(1H)-piridazinona

3-fenil-1-propil-5-(m-tolil)-4(1H)-piridazinona

3-(3-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-1-metil-4(1H)-piridazinona

3-(4-clorofenil)-1-etil-5-(m-tolil)-4(1H)-piridazinona.

20

Los compuestos preferidos de la fórmula I son la 1-metil-5-fenil-3-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-4(1H)-piridazinona, la 1-metil-3,5-difenil-4(1H)-piridazinona, la 3,5-difenil-1-propil-4(1H)-piridazinona, la 1-etil-3,5-difenil-4(1H)-piridazinona, y la 3-(3-bromofenil)-1-metil-5-fenil-4(1H)-piridazinona.

25

30

En la primera etapa del nuevo procedimiento se hace reaccionar el halogenuro de fenilglioxilofilo de la fórmula II con estirilamina de la fórmula III. En la segunda etapa, la enaminoacetona de la fórmula IV formada en la primera etapa se hace reaccionar con una alquilhidrazina para

1 cerrar el anillo y formar la piridazinona. Si se desea, la
segunda etapa puede realizarse con hidrazina en lugar de una
alquilhidrazina, formando la piridazinona 1-insustituida,
la cual se alquila después como se describe a continuación.
5 Las dos etapas pueden realizarse sin aislamiento del produc-
to intermedio.

En la fórmula anterior, los grupos R^3 independien-
10 temente son alquilo de C_1-C_3 , o los grupos R^3 se combinan
con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar anillos
heterocíclicos tales como acetidina, pirrolidina, piperidina
o morfolina. Los grupos R^3 no entran en la reacción, pero
mantienen invariable el esquema de reacción. Los sustitu-
yentes R^1 y R^2 no son afectado por la reacción y de esta mane-
ra, los substituyentes R^1 y R^2 del producto deseado son pro-
15 porcionados fácilmente por los substituyentes correspondien-
tes de los compuestos de partida.

Los compuestos de partida son obtenibles mediante
procedimientos conocidos en la técnica. Los halogenuros
20 fenilglioxilofílicos de la fórmula II se hacen de acetofeno-
nas correspondientes substituidas. En primer lugar, la ce-
tona se oxida con un agente tal como permanganato de potasio
en piridina acuosa, a una temperatura en la escala de 10 a
15°C. para formar los ácidos glioxílicos correspondientemen-
te substituidos en rendimientos económicos. (Ver Cymerman-
25 Craig, Australian J. Chem. 9, 222 (1956)). Los halogenuros
se hacen después de los ácidos glioxílicos mediante la reac-
ción con un agente de halogenación tal como bromuro o cloru-
ro de tionilo, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como
benceno o cloroformo. El halogenuro deseado se recupera
30 fácilmente separando el disolvente.

1 Las estirilaminas de la fórmula III se hacen fá-
cilmente mediante la aminación de un fenilacetaldehído apro-
piadamente substituido en el anillo con una amina secundaria
que lleva los substituyentes descritos como R³ en el esque-
5 ma de reacción anterior de conformidad con el método de
Mannich y otros, Chem. Ber. 69, 2106 (1936).

La primera etapa del nuevo procedimiento se lleva
a cabo en presencia de una base, que sirve como un elimina-
dor de protones. El término "base" aquí, se refiere a ami-
nas terciarias e hidróxidos y carbonatos de metal alcalino.
10 Dichas aminas terciarias como la piridina, la trietilamina,
la diazabicyclononano, el diazabicycloundecano y similares,
son útiles en el procedimiento. Se utilizan también carbo-
natos e hidróxidos de sodio, de potasio y de litio. La can-
15 tidad de la base no es crítica. Sin embargo, se necesita
por lo menos un equivalente de base para que se produzca
cada equivalente de aminocetona; la base en exceso no es da-
ñina.

Ambas etapas de la reacción se llevan a cabo en
20 un disolvente de reacción inerte. La identidad del disol-
vente de ninguna manera es crítica a la reacción. Es satis-
factorio cualquier disolvente que disolverá los reactivos,
y que sea inerte en el sentido de que no reaccione con los
reactivos o con el producto de la etapa en la cual se uti-
25 liza. Se ha encontrado que el disolvente preferido en la
primera etapa es éter dietílico y el disolvente preferido en
la segunda etapa comprende una mezcla de éter dietílico y
alcohol de C₁-C₃ tal como metanol, etanol o isopropanol.
Sin embargo, puede utilizarse el mismo disolvente en ambas
30 etapas si es conveniente hacerlo.

1 La reacción transcurre por lo menos aceptablemen-
te bien en otros disolventes, incluyendo disolventes aromá-
ticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, al-
coholes, carboxamidas y éteres en general. Por ejemplo, los
5 siguientes son ejemplos de disolventes de reacción inertes.

- butanol
- metanol
- éter diisopropílico
- tetrahidrofurano
- 10 éter etilpropílico
- cloruro de metileno
- cloroformo
- dicloruro de etileno
- benceno
- 15 xileno
- tolueno
- etilbenceno
- hexano
- octano
- 20 ciclohexano
- ciclohexanol
- isooctano
- dimetilformamida
- 1,2-dimetoxietano

25 Las mezclas de las diversas combinaciones de los
disolventes anteriores son también disolventes de reacción
satisfactorios para este procedimiento.

30 Ambas etapas del procedimiento se llevan a cabo
mejor a temperaturas de aproximadamente 0°C. a aproximadamen-
te 40°C., pero pueden llevarse a cabo a temperaturas tanto

1 inferiores como superiores a esa escala. Los límites superior e inferior de la escala mencionada se establecen más por conveniencia que por un aspecto crítico absoluto de las temperaturas. Como es usual, la velocidad de la reacción disminuye a medida que se disminuye la temperatura. El producto deseado se produce a temperaturas de reacción inferiores a 0°C., pero la reacción a dichas temperaturas bajas es indeseablemente lenta.

5
10 Como se esperaría, la reacción a una temperatura superior a 40°C., incrementa la velocidad de la reacción. Las temperaturas superiores, sin embargo, tienden a producir reacciones laterales indeseadas. Algunos de los reactivos tienden también a ser inestables a temperaturas elevadas. El límite superior de la escala de temperatura óptima de la reacción se coloca, por lo tanto, en 40°C., en ambas etapas del procedimiento.

15
20 Como será claro para los químicos especializados en química orgánica, la operación del procedimiento a temperaturas tanto por arriba como por debajo de la escala óptima mencionada, será sin embargo, a veces una práctica deseable.

25 Las hidrazinas que son reactivos en el procedimiento incluyen compuestos fácilmente obtenibles tales como hidrazina, hidrato de hidrazina, clorhidrato de hidrazina, bromhidrato de hidrazina, metilhidrazina, hidrato de metilhidrazina, propilhidrazina, hidrato de propilhidrazina y clorhidrato de etilhidrazina. Dichas hidrazinas son actualmente obtenibles y fácilmente preparadas mediante métodos conocidos.

30 Como entenderán los químicos especializados en química orgánica, el tiempo durante el cual se lleva a cabo

1 cada etapa de la reacción, es variable, dependiendo de las
características individuales de los reactivos específicos en
empleo y de la temperatura de reacción. En general, se uti-
lizan tiempos de reacción de aproximadamente una a aproxima-
5 damente 24 horas en cada una de las dos etapas. Se entende-
rá que por lo menos una cantidad mínima del producto deseado
se producirá en cada etapa aún cuando se utilice un tiempo
de reacción extremadamente breve.

10 Cuando se utilizan alquilhidrazinas como reacti-
vos en la segunda etapa del procedimiento, los productos son
1-alquilpiridazinonas, que son herbicidas, según se explica
a continuación. Los mismos compuestos se preparan también,
sin embargo, utilizando hidrazina (R=H) en el procedimiento,
y utilizando piridazinonas 1-insustituidas como productos
15 intermedios para la preparación de los compuestos 1-alquíli-
cos correspondientes. La alquilación de las piridazinonas
1-insustituidas se lleva a cabo de conformidad con los mé-
todos comunes. Se prefiere usualmente alquilar con un halo-
genuro de alquilo en presencia de hidruro de sodio en dime-
20 tilformamida. Dichas alquilaciones se lleven a cabo también
comúnmente, con sulfatos de dialquilo en presencia de bases
inorgánicas.

25 Cuando una piridazinotona es el producto desea-
do, el oxígeno cetónico se reemplaza con un átomo tiano me-
dicante contacto con P_2S_5 en piridina, de conformidad con
los procedimientos conocidos.

30 La descripción general anterior se cree que es
adecuada para permitir a un químico experto en química orgá-
nica, llevar a cabo el procedimiento de esta invención. Los
siguientes ejemplos preparatorios, sin embargo, se presentan

1 para asegurarse de que el lector no tendrá dificultad en el
empleo de la presente invención. El primer ejemplo ilustra
la primera etapa del procedimiento y la preparación de las
enaminas intermediarias.

5 Ejemplo 1

Se disolvieron 7 g. de N,N-dietilestirilamina,
en 100 ml. de éter dietílico y la solución se enfría a 0°C.
Se agregaron 4 g. de trietilamina anhidra. Se disolvió una
porción de 7 g. de cloruro de fenilglicoxiloilo en 50 ml. de
10 éter dietílico y la solución se agregó gota a gota, con agi-
tación a la primera solución durante aproximadamente 75 mi-
nutos. Tan pronto como se completó la adición, la mezcla de
reacción se filtró, y el clorhidrato de amina precipitado se
calentó con 50 ml. de éter dietílico adicionales. El fil-
15 trado contuvo 1-dietilamino-2,4-difenil-1-buten-3,4diona,
en forma disuelta, y se utilizó en la siguiente etapa de la
síntesis sin purificación.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación
de piridazinonas mediante la segunda etapa del procedimien-
to de esta invención.

20 Ejemplo 2

Se enfrió la solución producida del ejemplo 1, a
0°C., y se mezcló con 20 ml. de alcohol isopropílico y 2 ml.
de hidrazina. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y des-
25 pués se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante
15 horas. El producto se recogió después mediante filtra-
ción. El rendimiento fué de 6,0 g. de 3,5-difenil-4(III)-
piridazinona, p.f. 328-32°C., que fué identificado mediante
análisis de resonancia magnética nuclear e infrarrojo.

30 El siguiente ejemplo ilustra la síntesis de

1 1-alquil piridazinona directamente utilizando una alquilhidrazina.

Ejemplo 3

5 Se produjo una solución de éter dietílico del producto intermedio de difenilaminocetona, siguiendo del procedimiento del ejemplo 1. A la solución fría se agregaron 2 ml. de metilhidrazina, y la mezcla se agitó toda la noche. La solución se lavó después con ácido clorhídrico 2 normal, con hidróxido de potasio 2 normal y con agua, y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. Este se evaporó
10 bajo vacío para producir un aceite que cristalizó en alcohol isopropílico para producir 1,05 g. de 1-metil-3,5-difenil-4(1H)-piridazinona, p.f. 165-167°C., que fué identificado mediante análisis de resonancia magnética nuclear.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la alquilación de las piridazinonas 1-insubstituidas.

Ejemplo 4

20 Se suspendió una porción de 1 g. del producto del ejemplo 2, en 40 ml. de dimetilformamida, la suspensión se enfrió bajo nitrógeno a 0-5°C., y se agregó una porción de 0,3 g. de hidruro de sodio al 50%, en aceite. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se agregaron 3 ml. de yoduro de etilo. La mezcla se agitó a 0-5°C. durante 24 horas, y la mezcla se filtró para separar después el producto
25 precipitado. El producto seco fué de 1,0 g. de 1-etil-3,5-difenil-4(1H)-piridazinona, p. f. 124-25°C., que se identificó mediante análisis de resonancia magnética nuclear, análisis infrarrojo y espectrometría de masas.

Ejemplo 5

30 Se hizo reaccionar yoduro de propilo con 3,5-dife-

1 nil-4(1H)-piridazinona de conformidad con el procedimiento del ejemplo 4, para producir 3,5-difenil-1-propil-4(1H)-piridazinona, p. f. 94-96°C., en un rendimiento de 95%.

5 Los siguientes dos ejemplos ilustran síntesis típicas adicionales que utilizan esta invención.

Ejemplo 6

10 Se disolvió una porción de 1,4 g. de cloruro de (4-bromofenil)glioxilofilo en 50 ml. de éter dietílico. Se disolvió una porción de 1,06 g. de dietilestirilamina en 10 ml. de éter dietílico, se agregó 1 ml. de trietilamina, y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó la solución de cloruro de glioxilofilo, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C. durante 1 hora. Después del período de reacción, se filtró la mezcla de reacción, y se agregaron al filtrado 05 ml. de isopropanol y 0,5 ml. de hidrazina. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y en la mañana el producto se separó mediante filtración. El rendimiento fué de 1,2 g. de 3-(4-bromofenil)-5-fenil-4(1H)-piridazinona, p.f. mayor que 20 300°C., la cual se identificó mediante técnicas infrarroja, de resonancia magnética nuclear y de espectrometría de masas.

25 Se disolvió una porción de 1.g. del producto intermedio anterior en 40 ml. de dimetilformamida y se agregaron 0,3 g. de una dispersión en aceite de hidruro de sodio al 50%, mientras la solución se agitó a 0°C. Después de 30 minutos, se agregaron 3 ml. de yoduro de metilo. La mezcla se agitó a 0-5°C. durante 24 horas, y el producto se recuperó mediante filtración y se recristalizó en hexano-isopropanol. El rendimiento fue de 0,95 g. de 3-(4-bromofenil)-1-metil-5-fenil-4(1H)-piridazinona, p.f. 159-60°C., que se 30

1 identificó mediante análisis infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y de espectrometría de masas.

Ejemplo 7

5 Se disolvió una porción de 3,5 g. de cloruro de (3-trifluormetilfenil)glioxilofilo en 50 ml. de éter dietílico, La solución se agregó gota a gota a una mezcla de 2,59 g. de dietilestirilamina y 2 ml. de trietilamina en 50 ml. de éter dietílico a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregaron después 100 ml. de metanol y 2 ml. de hidrazina anhidra, y la mezcla se agitó durante 6 horas más. La filtración de la mezcla de reacción dió 2,8 g. de 5-fenil-3-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-4(1H)-piridazinona.

15 Se suspendió una porción de 0,8 g. del intermedio anterior en 30 ml. de agua que contiene 2g. de hidróxido de potasio. La mezcla se enfrió a 0°C., se agregaron 2 ml. de sulfato de dimetilo, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla se filtró después y el precipitado se lavó con agua y se secó al aire. El producto seco fue 0,4 g. de 1-metil-5-fenil-3-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-4(1H)-piridazinona, p. f. 110-12°C., que se identificó mediante análisis infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

25 El siguiente ejemplo ilustra la preparación de un producto de piridazinona.

Ejemplo 8

30 Se disolvió una porción de 1 g. del producto del ejemplo 4, en 10 ml. de piridina, y se calentó bajo reflujo durante 4 horas con 1 g. de P_2S_5 . La solución se vertió en agua helada y se agitó durante 30 minutos. El precipitado

1 se recuperó mediante filtración y cristalizó en hexano-al-
cohol isopropílico. El rendimiento fue de 1 g. de 1-metil-
3,5-difenil-4(1H)-piridazinotona, p. f. 122-23°C., que se
5 identificó mediante análisis infrarrojo; de resonancia mag-
nética nuclear y ultravioleta y mediante espectrometría de
masas.

Los compuestos de la fórmula I se han probado en
un número de sistemas de prueba herbicida para determinar la
escala de su eficacia herbicida. Los resultados producidos
10 por los compuestos en las pruebas representativas reportadas
a continuación, son ejemplos de la actividad de los compues-
tos.

Los regímenes de aplicación del compuesto son ex-
presados en kilogramos del compuesto por hectárea de tierra
15 (Kg/ha), a través de toda esta descripción y reivindicacio-
nes.

Los espacios en blanco en los cuadros siguientes
indican que el compuesto no se probó contra las especies men-
cionadas. En las pruebas siguientes, las plantas se valora-
20 ron en una escala de 1-5, en la cual indica plantas normales
y 5 indica plantas muertas o sin emerger. Los compuestos
están identificados por sus números de ejemplo.

Prueba 1

Prueba de invernadero de espectro amplio

25 Se llenaron tiestos de plástico cuadrados con
una tierra de invernadero esterilizada, arenosa, y se plan-
taron semillas de tomate, hierba rastrera grande y chual.
Cada tiesto se fertilizó individualmente.

Los compuestos de prueba se aplicaron después
30 de la emergencia a algunos tiestos, y antes de la emergencia

1 en otros. Las aplicaciones de post-emergencia de los com-
puestos fueron a través de la aspersión sobre las plantas
emergidas aproximadamente 12 días después de que se planta-
ron las semillas. Las aplicaciones de pre-emergencia fueron
5 a través de aspersión sobre la tierra, el día después de que
se plantaron las semillas.

Cada compuesto de prueba se disolvió en acetona:
etanol 1:1 al régimen de 2 g. por 100 ml. La solución tam-
bién contuvo aproximadamente 2 g. por 100 ml. de una mezcla
10 de agente tensioactivo aniónico-no iónico. Se diluyó 1 ml.
de la solución a 4 ml. con agua desionizada, y se aplicó
1,5 ml. de la solución resultante a cada tiesto, dando como
resultado un régimen de aplicación de 16,8 kg/ha del compues-
to de prueba.

15 Después de que se aplicaron los compuestos, los
tiestos se trasladaron al invernadero, se regaron lo neces-
ario y se observaron y valoraron aproximadamente 10-13 días
después de la aplicación. Las plantas de control no trata-
das se utilizaron como normas en cada caso.

20 En el cuadro siguiente figuran los resultados de
los compuestos típicos de prueba de la fórmula I.

25

30

1

Preemergencia

Post-emergencia

Compues
to del
Ejemplo
Número

Tomate Hierba
ras-
trera
grande

Chual

Tomate Hierba
ras-
trera
grande

Chual

5

4	1	1	1	1	1	1
3	4	4	4	5	4	2
8	2	2	1	4	2	3
5	2	4	4	2	3	2
6	1	1	3	3	2	2

10

15

20

25

30

1

Prueba 2

Prueba de invernadero con siete especies

5

La prueba se realizó en general como la prueba anterior. Las semillas se plantaron en bandejas de metal planas, en lugar de en tiestos. Los compuestos se formularon de conformidad con el procedimiento anterior, excepto que se disolvieron aproximadamente 6 g./100 ml. de compuesto en el disolvente que contiene agente tensioactivo, y aproximadamente 1 parte de la solución orgánica se diluyó con 12 partes de agua antes de la aplicación a las bandejas. Los compuestos se aplicaron al régimen de 9,0 kg/ha., y los resultados de la prueba contra las especies mencionadas a continuación, son los siguientes.

10

15

20

25

30

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto del Ejemplo nº.	Régimen de Aplicación kg/ha.	Preemergencia							Post-emergencia						
		Maíz	Hierba rastrera grande	Chual	Carricera	Malva	Don Diego del día	Zinia	Maíz	Hierba rastrera grande	Chual	Carricera	Malva	Don Diego del día	Zinia
4	9,0	1	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1
3	9,0	1	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	9,0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	9,0	1	2	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	9,0	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	9,0	3	5	4	4	3	2	1	3	2	2	3	3	3	2

1 Prueba 3

Prueba de hierba resistente

5 Se valoraron los compuestos típicos en un sistema de prueba que determinó su capacidad para reducir el vigor de las hierbas que son resistentes a muchos herbicidas. Los puestos se formularon y se dispersaron, y las dispersiones se aplicaron, como se describe en la prueba 1 anterior. El régimen de aplicación fue de 9,0 kg/ha. en todas las pruebas aquí representadas.

10

15

20

25

30

1

Pre-emergencia

Post-emergencia

Compues to del Ejemplo Número	Enea piñonera amarilla	Arandano de jardín	Hierba cosmopolita de flores amarillas	Ambrosía	Enea piñonera amarilla
--	------------------------------	--------------------------	---	----------	------------------------------

5

4	1	2	1	1	1
3	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1
5	1	3	1	1	1
6	1	1	1	1	1
7	2	3	2	5	1

10

15

20

25

30

1 La actividad de espectro amplio de los compuestos
de la fórmula I se ilustra claramente en los ejemplos ante-
riores. Los resultados de la prueba puntualizan la eficacia
de los compuestos contra los pastos anuales, las hojas anchas
5 controladas en forma relativamente fácil tales como el chual
y las hojas anchas más resistentes tales como hierba mora.
Los científicos en plantas reconocerán que la actividad ejem-
plificada de los compuestos muestra que los compuestos son
ampliamente efectivos contra plantas herbáceas.

10 Como demuestran los resultados de la prueba ante-
rior, los compuestos se utilizan para reducir el vigor de
plantas herbáceas no deseadas mediante el contacto en las
plantas con una cantidad herbicidamente efectiva de uno de
los compuestos descritos anteriormente. En algunos casos,
15 como es claro por los resultados de la prueba, se extermina
la población total de la planta en contacto. En otros casos,
se extermina parte de las plantas y parte de ellas se daña,
y en aún otros casos no se extermina ninguna de las plantas
sino que meramente se dañan por la aplicación del compuesto.
20 Se entenderá que reduciendo el vigor de la población de plan-
tas no deseadas por la parte dañada de las plantas es bené-
fico aún cuando parte de la población de la planta sobrevive
a la aplicación del compuesto. Las plantas, cuyo vigor se
ha reducido son inusitadamente susceptibles a las coacciones
25 tales como enfermedad, sequías, falta de nutritivos, etc.,
que normalmente afligen a las plantas.

De esta manera, las plantas tratadas, aún cuando
sobreviven a la aplicación del compuesto, es probable que
expiren debido a la coacción del ambiente. Además, si las
30 plantas tratadas se están desarrollando en tierra de cultivo,

1 el cultivo, que se desarrolla normalmente, tiende a provocar
sombra sobre las plantas tratadas de vigor reducido. El cul-
tivo, por lo tanto, tiene una gran ventaja sobre las plantas
no desecadas tratadas en la competencia de nutritivos y de
5 luz de sol. Además, cuando las plantas tratadas se están de-
sarrollando en campo barbechado o en propiedad industrial
que se desea que esté descubierto, la reducción en su vigor
necesaria tiende a disminuir el consumo de agua y nutritivos
de las plantas tratadas, y también disminuye a un mínimo el
10 peligro de fuego y estorbo que presentan las plantas.

Los compuestos son herbicidamente efectivos cuan-
do se aplican tanto en la preemergencia como en la post-
emergencia. De esta manera, pueden aplicarse a la tierra
para exterminar y dañar hierbas mediante contacto con la
15 tierra cuando las semillas de la hierba están germinando y
emergiendo, y pueden también utilizarse para exterminar y da-
ñar hierbas en desarrollo, mediante contacto directo con la
porción expuesta de las hierbas. Se prefiere la aplicación
de preemergencia de los compuestos, en donde las plantas de
20 germinación y en emergencia están en contacto con el compues-
to a través de la aplicación en la tierra.

El mejor régimen de aplicación de un compuesto
dado en la fórmula I para el control de una hierba dada, va-
ría por supuesto, dependiendo del clima, del tipo de tierra,
25 del agua y de los contenidos de materia orgánica de la tie-
rra y otros factores conocidos por aquellos expertos en la
ciencia de las plantas. Se encontrará, sin embargo, que el
régimen de aplicación óptimo está usualmente en la escala de
aproximadamente 2,0 a aproximadamente 20 kg/ha.

30 No está implicado, por supuesto, que todos los

1 compuestos de la fórmula I, sean efectivos contra todas las
plantas en todos los regímenes. Algunos compuestos son más
efectivos contra algunos tipos de plantas, otros compuestos
5 son más efectivos contra otros tipos. Todos los compuestos
sin embargo, son efectivos contra por lo menos algunas plan-
tas herbáceas. Está dentro de la experiencia ordinaria de un
científico en plantas, determinar las plantas que se contro-
lan más ventajosamente con los diversos compuestos.

10 Los compuestos se aplican a la tierra o a las
hierbas emergidas en la forma usual en la agricultura. Es
mejor aplicar los compuestos en la forma de composiciones
herbicidas que son modalidades importantes de la presente in-
vención. Puede aplicarse a la tierra en la forma ya sea de
15 composiciones granuladas o dispersadas en agua, cuya prepa-
ración se discutirá a continuación. Usualmente, se utiliza-
rán composiciones dispersadas en agua, para la aplicación de
los compuestos a las hierbas emergidas. Las composiciones
se aplican con cualesquiera de los muchos tipos de aspersores
y aplicadores granulares; los cuales están en uso amplio pa-
20 ra la distribución de productos químicos agrícolas sobre la
tierra o la vegetación erecta. En general, las composicio-
nes se formulan en las formas usuales en la química agrícola.

25 Muy a menudo, los compuestos se formulan como
composiciones concentrados que se aplican ya sea a la tierra
o al follaje en la forma de emulsiones o dispersiones en -
agua que contienen en la escala de aproximadamente 0,1 por
ciento a aproximadamente 5 por ciento del compuesto. Las
composiciones emulsificables o dispersables en agua, son ya
30 sea sólidos usualmente conocidos como polvos humectables, o
líquidos usualmente conocidos como concentrados emulsifica-

1 bles. Los polvos humectables comprenden una mezcla íntima,
finamente dividida del compuesto, en un portador inerte, y
agentes tensioactivos. La concentración del compuesto es
5 usualmente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamen-
te 90 por ciento. El portador inerte se selecciona usualmen-
te de entre las arcillas de atapulgita, las arcillas de mont-
morilonita, las arcillas de caolín, las tierras de diatómeas
y los silicatos purificados. Los agentes tensioactivos efec-
tivos que comprenden de aproximadamente 0,5 por ciento a
10 aproximadamente 10 por ciento del polvo humectable, se encuen-
tran entre las ligninas sulfonadas, los naftalensulfonatos
condensados, los naftalensulfonatos, los alquilbencenosulfo-
natos, los alquilsulfatos y los agentes tensioactivos no
iónicos tales como los aductos de óxido de etileno de fenol.

15 Los concentrados emulsificables de los nuevos com-
puestos comprenden una concentración conveniente del compues-
to tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 g.
por litro de líquido, disueltos en un portador inerte que es
una mezcla de un disolvente inmisible con el agua y emulsi-
20 ficante. Incluyen disolventes orgánicos útiles los aromáticos
especialmente los xilenos y las fracciones de petróleo, es-
pecialmente las porciones naftalénica y olefínica de punto
de ebullición elevado del petróleo. Pueden también utilizar-
se muchos otros disolventes orgánicos tales como los disol-
25 ventes terpénicos y los alcoholes complejos tales como el 2-
etoxietanol. Los emulsificantes adecuados para los concentra-
dos emulsificables se seleccionan de los mismos tipos de
agentes tensioactivos utilizados para los polvos humectables.

30 Cuando se va a aplicar un compuesto a la tierra,
como para una aplicación de preemergencia del compuesto, es

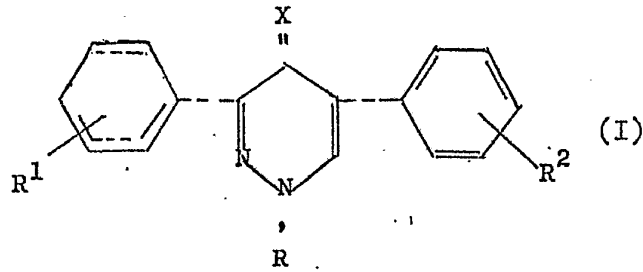
1 conveniente utilizar una formulación granular. Dicha formu-
lación comprende típicamente el compuesto dispersado en un
portador inerte granular tal como arcilla gruesamente molida.
5 El tamaño de partícula de los gránulos varía usualmente de
aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mm. El procedimiento
de formulación usual para los gránulos, comprende disolver el
compuesto en un disolvente barato y aplicar la solución al
portador en un mezclador de sólidos apropiado. Un poco me-
10 nos económicamente, el compuesto puede dispersarse en una
masa compuesta de arcilla húmeda y otro portador inerte, que
se seca después y se muele gruesamente para producir el pro-
ducto granular deseado.

15 Se ha vuelto usual en la química agrícola el apli-
car dos o aún más productos químicos agrícolas en una forma
simultánea a fin de controlar hierbas de muchos tipos dife-
rentes o hierbas y otras plagas, con una aplicación indivi-
dual de productos químicos. Los compuestos de la fórmula I
por sí mismos conducen bien a la combinación con otros pro-
20 ductos químicos agrícolas y pueden combinarse en forma útil
con insecticidas, fungicidas, nematocidas y otros herbici-
das, como pueda ser deseable.

25 En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recar sobre las siguientes

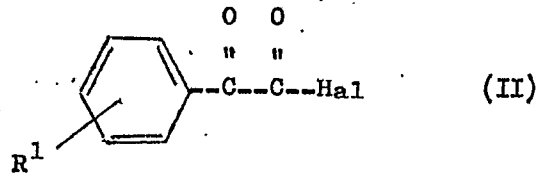
REIVINDICACIONES:

30 1.- Un nuevo procedimiento para la preparación
de 3,5-difenil-4(1H)-piridazinonas(tionas) de fórmula ge-
neral

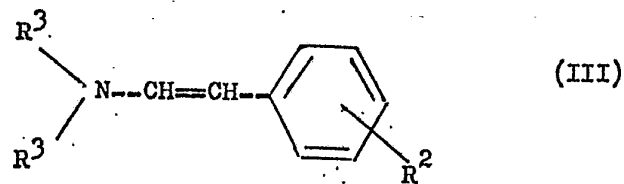


10

en donde X es oxígeno o azufre; R es alquilo de $C_1 - C_3$; y R^1 y R^2 independientemente son trifluormetilo, hidrógeno, flúor cloro, bromo o metilo, que se caracteriza por: a) hacer reaccionar un halogenuro de gliciloilo de fórmula general:



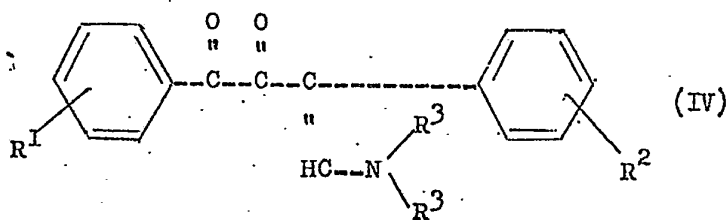
en donde R^1 se define como antes, y Hal es flúor, cloro o bromo, con una estirilamina de la fórmula general:



25

en donde R^2 se define como antes, y los grupos R^3 independientemente son alquilo de $C_1 - C_3$, o los grupos R^3 se combinan con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar acetidino, pirrolidino, piperidino, o morfolino, a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$. a aproximadamente $40^\circ C$. en un disolvente de reacción, inerte, en presencia de una base para formar una enamino cetona de la fórmula general:

30



10

en donde los diversos términos se definen como antes; b) hacer reac-
cionar la enaminocetona con una hidrazina de la fórmula $R-NHNH_2$, o
un hidrato o halogenohidrato de la misma a una temperatura de apro-
ximadamente $0^{\circ}C.$ a aproximadamente $40^{\circ}C.$, en un segundo disolvente
de reacción inerte; c) cuando se desean los compuestos de la fórmula
I, en donde X es azufre, tratar los compuestos de fórmula I, en don-
de X es oxígeno con P_2S_5 , y d) opcionalmente, alquilar el producto
obtenido con un agente alquilante seleccionado entre el grupo forma-
do por haluro de alquilo y sulfato de dimetilo.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en don-
de el segundo disolvente de reacción inerte es una mezcla de éter
dietílico y un alcohol de C_1-C_3 .

20

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en don-
de el disolvente de reacción inerte es una mezcla de éter dietílico
y alcohol de C_1-C_3 .

25

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la
la preparación de 1-metil-5-fenil-3-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-
tolil)-4(1H)-piridazinona que se caracteriza porque en la etapa b)
se hace reaccionar 1-dietil-amino-2-fenil-4-(3-trifluor-metilfenil)-
1-buten-3,4-diona con hidrazina en éter dietílico y metanol, y, pos-
teriormente, alquilar con sulfato de dimetilo.

30

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la
preparación de 1-metil-3,5-difenil-4(1H)-piridazinona que se carac-
teriza porque en la etapa b) se hace reaccionar 1-dietil-amino-2,4-di-

1 fenil-1-buten-3,4-diona con metilhidrazina en éter dietílico.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la
preparación de 3,5-difenil-1-propil-4(1H)-piridazinona que se caracte-
riza porque en la etapa b) se hace reaccionar 1-dietilamino-2,4-di-
fenil-1-buten-3,4-diona con hidrazina en éter dietílico e isopropa-
nol alquilando, después, con yoduro de propilo.

10 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para
preparar 1-etil-3,5-difenil-4(1H)-piridazinona que se caracteriza
porque en la etapa b) se hace reaccionar 1-dietilamino-2,4-difenil-
1-buten-3,4-diona con hidrazina en éter dietílico e isopropanol, al-
quilando después con yoduro de etilo,

15 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la
preparación de 3-(4-bromofenil)-1-metil-5-fenil-4 (1H)-piridazinona
que se caracteriza porque en la etapa b) se hace reaccionar 1-die-
tilamino-4-(4-bromo-fenil)-2-fenil-1-buten-3,4-diona con hidrazina
en éter dietílico e isopropanol, alquilando después con yoduro de
metilo.

20 9.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN NUEVO PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,5-DIFENIL-4(1H)-PIRIDAZINONAS
(TOMAS).

25

30

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas .

5

Madrid 2 de Julio de 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30