



10	ES	11	NUMERO	456698	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	10 MAR. 1977		

PATENTE DE INVENCION

F.C. 80.VI.78

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	665.656		10 de marzo de 1976		NORTEAMERICA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	41	CLASIFICACION INTERNACIONAL	42	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A01N		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-SUSTITUIDO-TETRAHIDRO-3-(4-PIRIDILME TIL)-2H-1,3,5-TIADIAZON-2-TIONAS.

71	SOLICITANTE (S)
	AMERICAN CYANAMID COMPANY,

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU.de A.

72	INVENTOR (ES)
	Thomas Andrew Lies. Herman Berenson.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

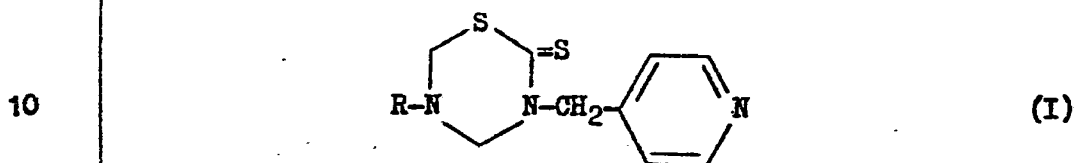
UNE A-4 MOD. 2106

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. ÚTILÍCESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUN 1978

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar ciertas 5-sustituido-tetrahidro-3-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazon-2-iones útiles como fungicidas con baja fitotoxicidad.

5 Los compuestos de 3-(4-piridilmetil)-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-iona obtenidos por la presente invención se representan mediante la fórmula (I),



15 en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, hidroxietilo, -CH₂COOH, -CH₂COONa, -CH₂CONH₂ y el radical



25 en donde X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y cloro, Y es hidrógeno o metilo. Los compuestos son útiles para el control de hongos patógenos de cultivos agrícolas, siendo especialmente efectivos para el control del tizón del arroz, añublo tardío del tomate, y el escabro de la manzana.

30 Compuestos preferidos para el control de hongos patógenos de cultivos agrícolas, son aquellos de la fórmula precedente (I) en donde R es metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-dodecilo, β-hidroxietilo, -CH₂-COOH, -CH₂-C(=O)-NH₂,

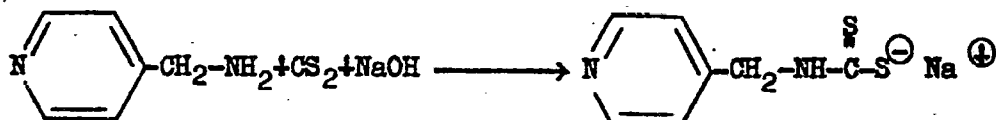
o-tolil ó 4-cloro-o-tolilo.

Rieche y otros (Arch. Pharmaz. 293, 957 (1960) y 296, 770 (1963)) da a conocer las propiedades antifungosas de 3-(fenilalquil)tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionas. En (Arzneimittel Forschung, 19, 1807 (1969)), Schorr y otros informa que se han preparado ciertos derivados de tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona y llevado a cabo varios estudios quimioterapéuticos con muchos de estos compuestos. Estos estudios indican que tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionas poseen actividad antifungosa y antibacteriana. Interessantemente, Schorr y otros también dan a conocer que ciertos derivados de tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionas que contienen substituyentes heteroaromáticos son marcadamente menos activos que los correspondientes compuestos en donde el anillo heteroaromático ha sido reemplazado por un anillo aromático. Por ejemplo, el reemplazo de un grupo piridilmetilo por bencilo en dichos derivados aumentará significativamente la actividad biológica.

Se ha hallado inesperadamente que ciertas 5-sustituido-tetrahidro-3-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionas son fungicidas altamente efectivos caracterizados por una fitotoxicidad marcadamente baja.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) anterior, comprende la reacción de aproximadamente cantidades equimolares de 4-aminometilpiridina y bisulfuro de carbono en acetonitrilo acuoso en presencia de un equivalente molar de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C durante un período de aproximadamente una a tres horas. Se obtiene entonces el correspondiente piridilmetilditiocarbamato de fórmula (II)

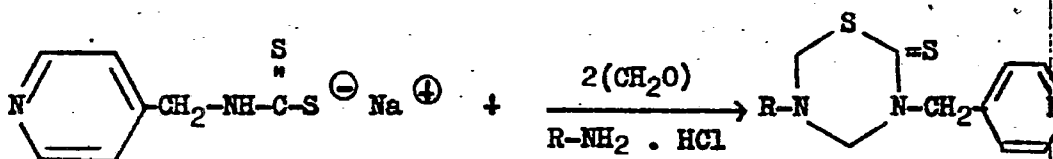
como se ilustra gráficamente a continuación:



(II)

10

Luego, el ditiocarbamato así obtenido se hace reaccionar con una solución acuosa de dos equivalentes molares de formaldehído y una solución acuosa de un equivalente molar de la apropiada sal ácida de amina R-NH_2 para proporcionar la deseada tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona de fórmula (I) como se ilustra gráficamente a continuación:



(II)

(I)

20

en donde R es como se ha definido anteriormente aquí.

25

En general, el control fungicida comprende aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) al follaje de cultivos agrícolas donde se desea el control de los hongos fitopatógenos. La aplicación de un compuesto de tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona de fórmula (I) a un régimen de aproximadamente 0,04 kg a aproximadamente 8,96 kg por hectárea y, preferiblemente, de aproximadamente 0,09 kg a aproximadamente 4,48 kg por hectárea es generalmente suficiente para obtener un control satisfactorio de dichos hongos sin un daño fitotóxico significativo a los cultivos huésped.

30

Ventajosamente, los nuevos compuestos de tetrahidro-

-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona de la presente invención representados por la fórmula (I) precedente pueden formularse como concentrados líquidos o emulsionables, polvos humectables, granulados, concentrados de polvos y similares mediante métodos bien conocidos y comercialmente aceptados.

5

Los concentrados líquidos y/o emulsionables pueden prepararse convenientemente disolviendo el compuesto de fórmula (I) apropiado en cantidades de aproximadamente de 5 % a 95 % en peso y, preferiblemente, 15 % a 75 % en peso, en un solvente seleccionado del grupo que consiste en agua; alcoholes alifáticos de C₁-C₄; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil butil isobutil cetona, o ciclohexanona y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, destilados aromáticos de petróleo, o mezclas de los mismos. Adicionalmente, se incorpora en la formulación precedente de 1 % a 5 % en peso de un agente tensioactivo, por ejemplo un agente tensioactivo de monolaurato de polioxietilen sorbitán.

10

15

La aplicación del material se hace agregando una cantidad predeterminada del concentrado precedente como tal o en combinación con una cantidad adicional de agua u otro solvente inerte apropiado, por ejemplo querosén desodorizado.

20

25

30

Los polvos humectables pueden prepararse moliendo y mezclando entre sí de aproximadamente 25 % a 85 % en peso de un compuesto de la fórmula (I), un portador sólido tal como attapulguita, caolín, tierra de diatomeas, sílice y similares y aproximadamente 1 % a 5 % en peso de un agente dispersante o humectante o mezclas de los mismos, tal como lignin sulfonato de sodio, N-metil-N-oleoiltaurato y similares. En las formulaciones precedentes la cantidad de portador sólido utilizada es variable y naturalmente su valor que se da en peso porcentual de-

pende de la cantidad de ingrediente activo y agente dispersante o humectante elegido para esta formulación en particular.

5 Los granulados se preparan generalmente mezclando y moliendo entre sí de aproximadamente 0,5 % a 20 %, en peso, de una tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona de la fórmula (I) con un diluyente inerte tal como una arcilla del tipo de attapulgi-
10 ta, caolín, tierra de diatomeas, talco, tierra de batón, y similares. Preferiblemente, el granulado contiene de aproximadamente 5 % a 10 %, en peso, de ingrediente activo y aproximadamente 95 % a 90 %, en peso, de dicho diluyente inerte.

Los concentrados de polvos se preparan similarmente excepto que contienen generalmente de aproximadamente 25 % a 75 % en peso del ingrediente activo y de aproximadamente 75 % a 25 % en peso del diluyente.

15 Las formulaciones precedentes que contienen los compuestos apropiados de fórmula (I) de la presente invención pueden aplicarse al follaje de los cultivos agrícolas a ser protegidos mediante equipos de rociado y espolvoreo comercialmente asequibles. Para rociar, los concentrados líquidos o emulsio-
20 nables y polvos humectables se diluyen con agua u otro solvente inerte apropiado, tal como querosén desodorizado, y se aplican a regímenes de rocío de 100 ppm a 4.800 ppm; ó 0,09 kg a 4,48 kg por hectárea.

25 La presente invención se ilustra mediante los ejemplos proporcionados seguidamente.

EJEMPLO 1

Preparación de 5-butiltetrahidro-3-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona

30 Se agrega bisulfuro de carbono (7,6 g; 0,10 mol) a una solución enfriada (15°C) y agitada de hidróxido de sodio

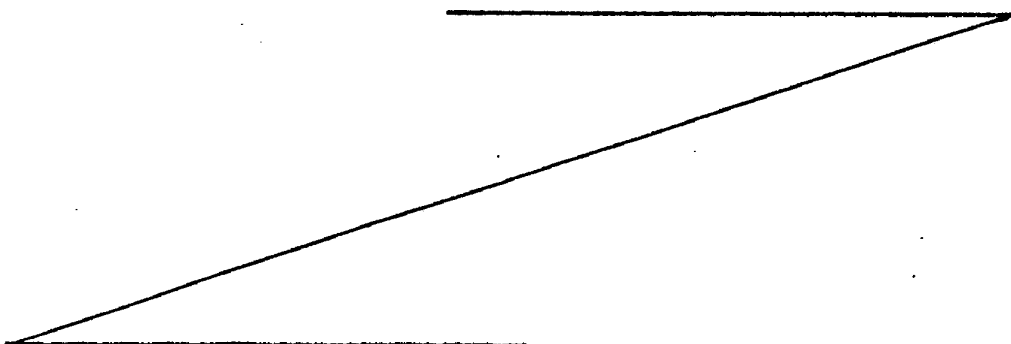
(4,0 g; 0,10 mol) y 4-(aminometil)piridina (10,8 g; 0,10 mol) en agua (40 ml) y acetonitrilo (50 ml). La temperatura de la mezcla resultante se eleva a 20°C. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita a 20°C-28°C durante 50 minutos, la
5 mezcla resultante luego se enfría a 19°C y se agrega una solución acuosa de formaldehído (15,0 ml de solución acuosa al 37%; 0,20 mol). A esta solución, se agrega una solución de clorhidrato de butilamina (preparada con 7,3 g; 0,10 mol de butilamina; 8,3 ml; 0,10 mol de ácido clorhídrico concentrado y 42 ml
10 de agua). La mezcla líquida resultante de dos fases se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y luego se enfría a 8°C y se siembra (el sólido de siembra se obtiene enfriando una gota de la mezcla de reacción a temperatura de hielo seco). El precipitado resultante se separa por filtración,
15 se lava con agua y se seca al aire. Recristalización en 2-propanol proporciona 16,4 g de producto, p.f. 75°C a 80°C. Una segunda recristalización en 2-propanol proporciona el producto puro, p.f. 74,5°C a 81°C.

20 Análisis calculado para $C_{13}H_{19}N_3S_2$: C 55,48; H 6,80; N 14,93.

Hallado: C 55,56; H 6,69; N 15,01.

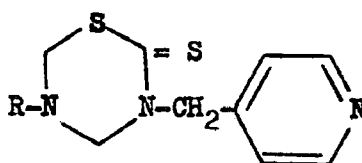
EJEMPLOS 2 a 14

Empleando el procedimiento del Ejemplo 1, se preparan los siguientes en la Tabla I que sigue:



T A B L A I

5



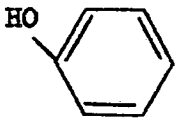
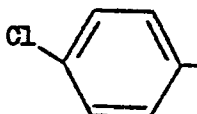
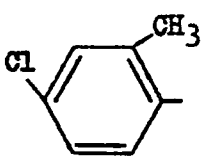
10

15

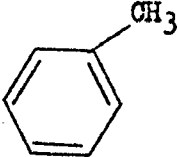
20

25

30

Ejemplo	R	Punto de Fusión (°C)
2	$n-C_{12}H_{25}-$	sinterizado, luego 72-75
3	CH_3-	sinterizado, luego 171-175
4	C_6H_5-	187,5-189 evolución de gas
5	$HOCH_2CH_2-$	139-145 evolución de gas
6		196-199 evolución de gas
7	$(CH_3)_3C-$	167-172,5 evolución de gas
8		sinterizado, luego 195-197
9		168-170
10	$NaOOC-CH_2-$ (hemihidrato)	191-194 descomposición
11	$(CH_3)_2CH-$	128-130 descomposición
12	$HOOC-CH_2-$	169-173,5 evolución de gas

T A B L A I (Continuación)

Ejemplo	R	Punto de fusión (°C)
5 13		156 - 158
14	$H_2N-CO-CH_2-$	170-172 descomposición

EJEMPLO 15

Preparación de 5-(4-piridilmetil)-3-butiltetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona

Mediante el procedimiento del Ejemplo 1 se prepara butilditiocarbamato de sodio y se hace reaccionar con formaldehído y clorhidrato de 4-(aminometil)piridina para proporcionar 5-(4-piridilmetil)-3-butiltetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona.

El producto se recrystaliza en una solución de cloroformo-hexano para proporcionar un rendimiento de 23 % del producto, p.f. 108°C a 111°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{19}N_3S_2$: C 55,48; H 6,8; N 14,93; S 22,79.

Hallado: C 55,36; H 6,83; N 14,89; S 23,0.

EJEMPLO 16

Para determinar la efectividad de las tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionas de la presente invención como agentes fungicidas, se llevaron a cabo los siguientes ensayos. Los patógenos, las plantas huésped, el método de ensayo y el sistema de valoración utilizados se registran seguidamente junto con los datos obtenidos.

Patógenos

Piricularia oryzae Cavara, el patógeno del tizón del arroz.

Venturia inaequalis (Cke.) Wint. que provoca el escabro de la manzana.

Phytophthora infestans (Mont.) Dby. el hongo del añublo tardío del tomate y la patata.

Plantas

Arroz (Oryza sativa; Cv. Nato)

Manzana (Malus sylvestris) Brotes

Tomate (Lycopersicon esculentum; Cv. Bonny Best)

Las plantas se hacen crecer individualmente en cuadros de turba y se reúnen en recipientes de fibra de 7,6 cm x 25,4 cm la semana antes de rociar. Con la excepción del arroz, se utilizó una única muestra de cada especie.

Se preparan soluciones de rocía que contienen el compuesto apropiado de tetrahidro-2H-1,3,5-triazin-2-ona a una concentración final de 50, 100, 200 ó 500 ppm en 50 ml de acetona acuosa al 50 %. En todos los casos, la acetona se agrega primeramente para solubilizar el compuesto y se hacen soluciones hasta el volumen final con agua desionizada.

Los recipientes se rocían simultáneamente en una mesagiratoria con 50 ml de solución de ensayo. El rocía se proporciona mediante dos boquillas fijas montadas para suministrar trazados cónicos sólidos horizontales y verticales. Inmediatamente después, todas las plantas se devuelven al invernadero para permitir que el depósito se seque.

Las plantas se inoculan con suspensiones conidiales de los patógenos respectivos utilizando un rociador de pintura DeVilbiss operado a una presión de 0,28-0,42 kg/cm² e inmediatamente se transfiere a un gabinete de temperatura/humedad controlada (21,1°C, HR ~ 95 %) y se mantienen 3-4 días en el gabinete,

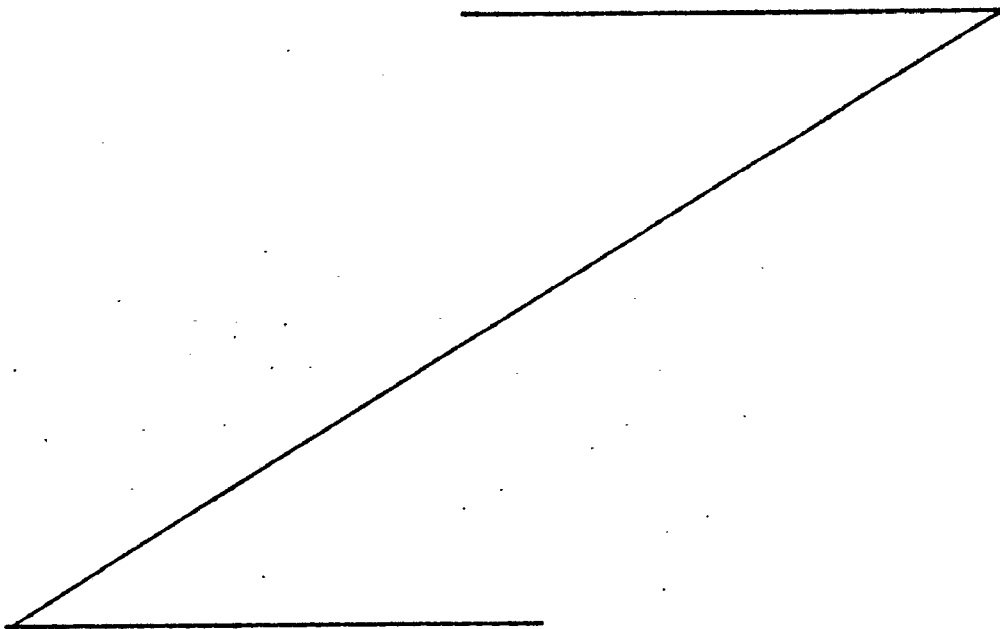
y luego se transfieren al invernadero para aguardar la expresión de enfermedad.

Valoración de comportamiento

5 Todas las plantas se valoran con relación a la severidad de la enfermedad en una escala de 1-7 (exterminación completa) como se describe en las Tablas II - IV siguientes:

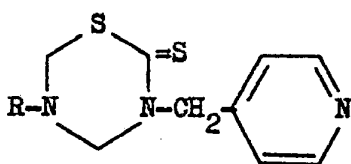
<u>Valoración</u>	<u>Descripción</u>
1	Nada
2	Vestigio de enfermedad
10 3	Leve enfermedad
4	Moderada enfermedad
5	Fuerte enfermedad
6	Severa enfermedad
7	Exterminación

15 Las valoraciones reflejan solamente niveles donde se observa el control efectivo y son las valoraciones promedios para todos los ensayos llevados a cabo con cualquier compuesto determinado.



T A B L A II

Evaluación de derivados de tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tio-
na como fungicidas foliares para el control del tizón del arroz
(*Piricularia oryzae* Cavara) a los regímenes de rocío indicados.



10

15

20

25

30

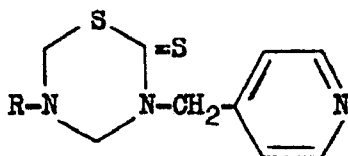
R	ENSAYO I	ENSAYO II		
	Promedio de dos réplicas	Promedio de dos réplicas		
	Régimen de aplicación en ppm	Regímenes de aplicación en ppm		
	500	500	100	50
$n-C_4H_9-$	2,5	1,5	2,5	3,0
$n-C_{12}H_{25}-$	3,0	1,5	2,5	3,0
CH ₃	3,0	2,0	2,5	3,5
HOCH ₂ -CH ₂ -	3,5	3,0	2,5	3,0
	1,0	2,0	3,5	3,5
	2,5	3,0	3,5	5,0
Controles no tratados infectados	5,1		5,0	

T A B L A III

5

Evaluación de derivados de tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tio
na como fungicidas foliares para el control del añublo tardío
de la manzana (*Phytophthora infestans* (Mont.) Dby) a los regí
menes de rocío indicados.

10



15

R	ENSAYO I	ENSAYO II		
	Promedio de dos réplicas	Promedio de dos réplicas		
	Régimen de aplicación en ppm	Regímenes de aplicación en ppm		
	500	200	100	50
n-C ₄ H ₉ -	2,5	3,5	3,5	4,0
CH ₃ -	1,5	2,5	3,5	4,5
(CH ₃) ₃ C-	2,0	3,5	3,0	4,0
HOOC-CH ₂ -	2,5	3,0	3,5	3,5
$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2- \end{matrix}$	2,5	1,5	2,5	3,5
Controles no tratados infectados	6,0		6,0	

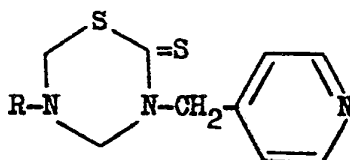
25

T A B L A IV

5

Evaluación de derivados de tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tio
na como fungicidas foliares para el control del escabro de la
manzana, (*Venturia inaequalis* (Cke.) Wint.) a los regímenes
de rocío indicados.

10



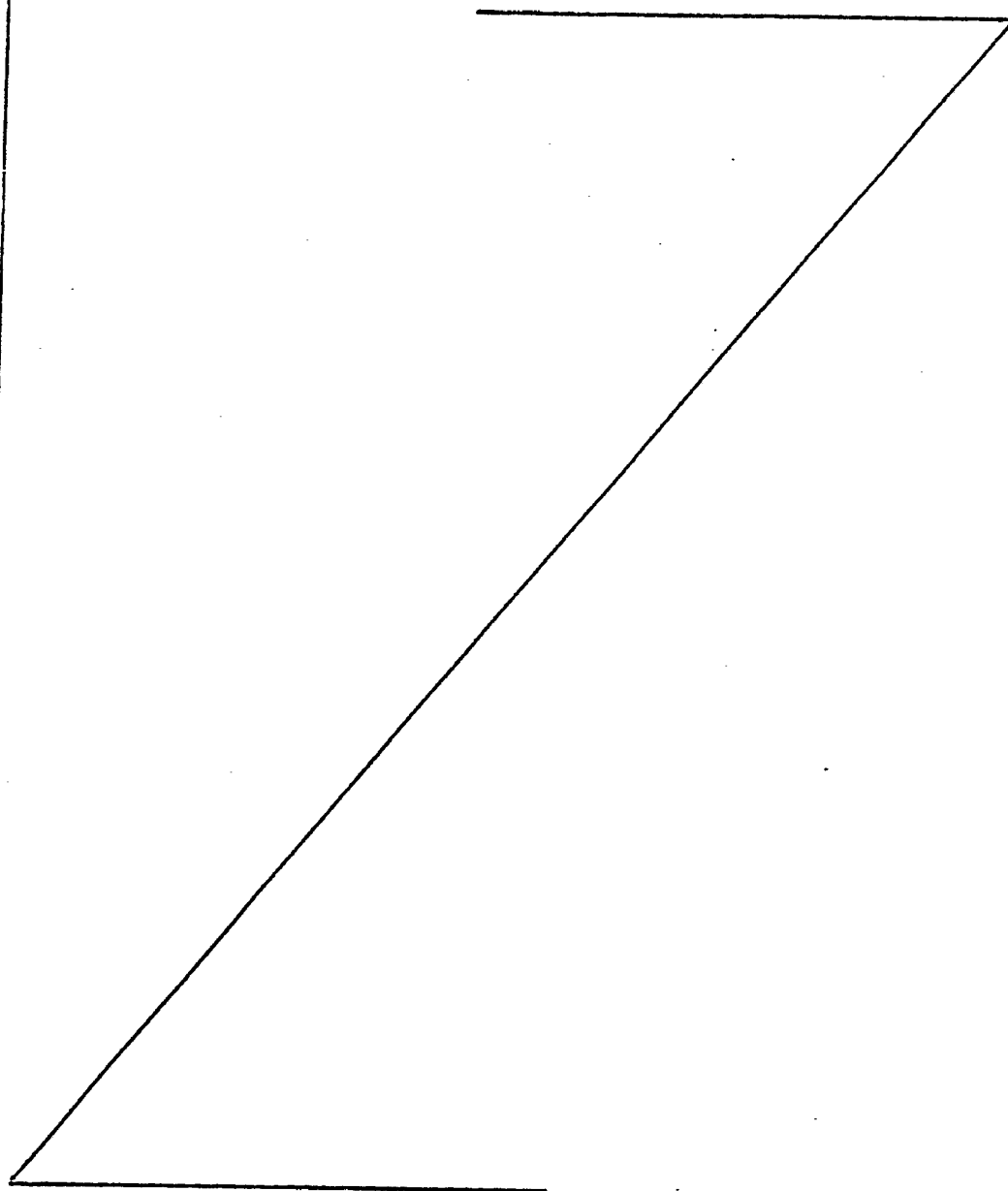
15

R	ENSAYO I	ENSAYO II		
	Promedio de dos réplicas	Promedio de dos réplicas		
	Régimen de aplicación en ppm	Regímenes de aplicación en ppm		
	500	200	100	50
$n-C_4H_9-$	2,5	1,0	1,0	2,5
CH_3-	1,5	2,5	3,0	2,5
$HOCH_2-CH_2-$	1,0	3,5	2,0	4,0
$(CH_3)_3C-$	1,0	4,0	5,0	4,5
$(CH_3)_2CH-$	2,5	3,0	4,0	5,5
Controles no tratados infectados	5,1		4,3	

25

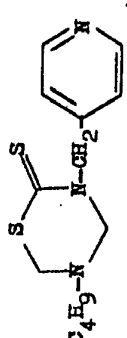
EJEMPLO 17

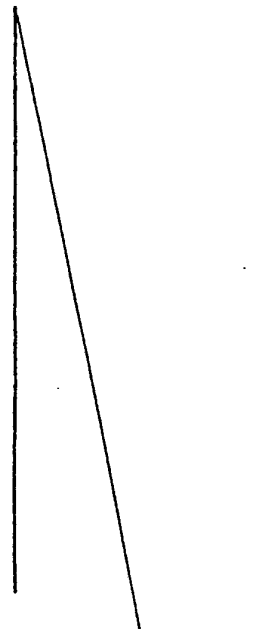
5 Utilizando el procedimiento de evaluación fungicida del Ejemplo 16, se compara la actividad fungicida foliar de 5-butiltetrahydro-3-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona (un compuesto de la presente invención) con su isómero: 3-butiltetrahydro-5-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona. Los datos obtenidos se proporcionan en la Tabla V siguiente.



T A B L A V

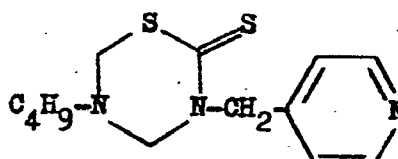
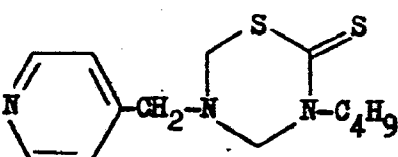
Evaluación de la actividad fungicida de 5-butiltetrahidro-3-(4-iridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona contra su isómero de posición 3-butiltetrahidro-5-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazol-2-tiona para el control de hongos patógenos a los regímenes de rocío indicados. Las valoraciones son el promedio de dos réplicas cada una.

Compuesto	Tizón del arroz						Añublo tardía del tomate						Escabro de la manzana					
	Regímenes de aplicación en ppm						Regímenes de aplicación en ppm						Regímenes de aplicación en ppm					
	Ensayo I		Ensayo II				Ensayo I		Ensayo II				Ensayo I		Ensayo II			
 <chem>C4H9N1SC(=S)N1CC2=CC=CN2</chem>	500	200	100	50	2,5	3,0	500	200	100	50	2,5	3,5	4,0	500	200	100	50	
	2,5	1,5	2,2	3,0	2,5	3,0	2,5	3,5	4,0	2,5	3,5	4,0	2,5	1,0	1,0	2,5	2,5	
	2,0	4,5	5,5	5,5	2,0	5,5	2,0	5,5	6,0	6,0	4,0	6,0	6,0	4,0	4,5	4,0	4,5	4,5
Controles infectados no tratados	5,1	-	5,0	-	5,1	-	5,7	-	6,0	-	5,1	6,0	-	5,1	-	4,3	-	-



T A B L A V

Evaluación de la actividad fungicida de 5-butiltetrahydro-3-(4-piridil) y de posición 3-butiltetrahydro-5-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazol-2-tiadenos de rocío indicados. Las valoraciones son el promedio de dos repeticiones.

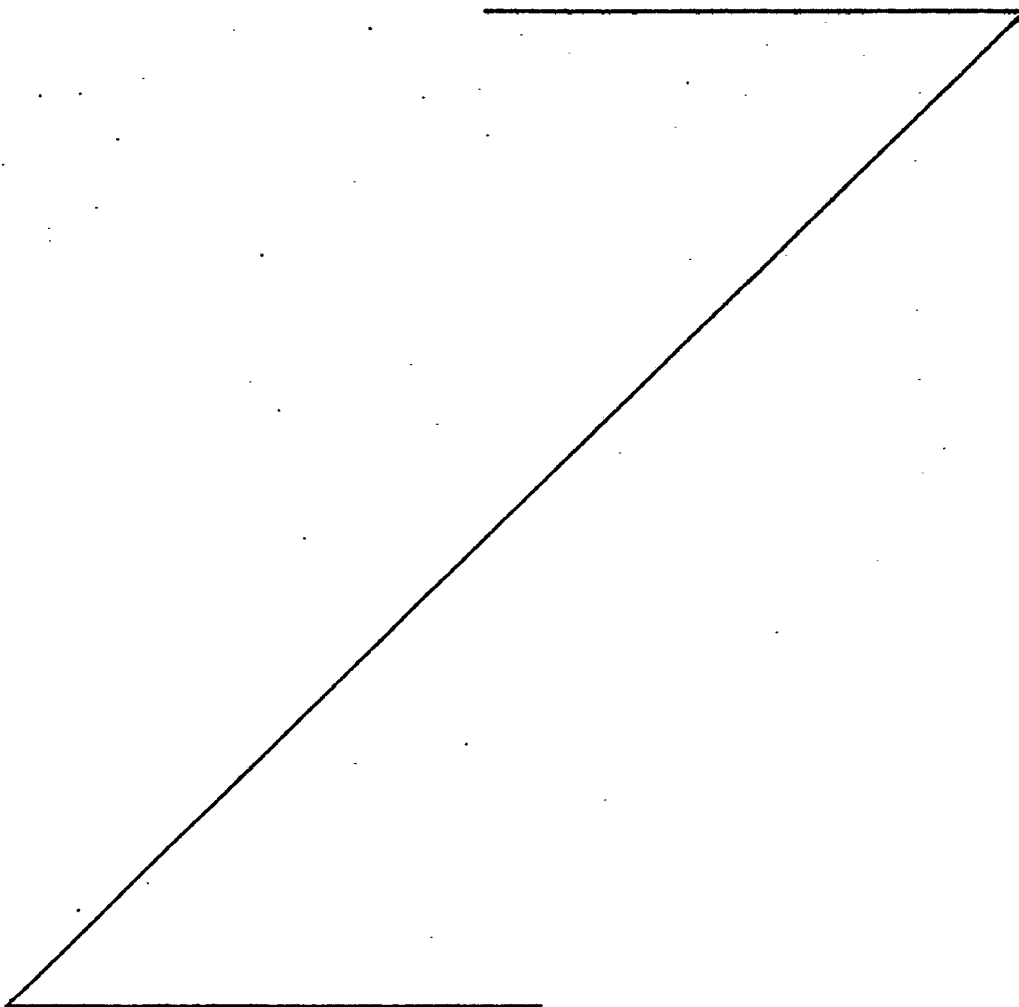
Compuesto	Tizón del arroz				Añubido
	Regímenes de aplicación en ppm				
	Ensayo I	Ensayo II			Ensayos
	500	200	100	50	
	2,5	1,5	2,2	3,0	2,5
	2,0	4,5	5,5	5,5	2,0
Controles infectados no tratados	5,1	-	5,0	-	5,7

(4-iridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona contra su isómero
 adi-ol-2-tiona para el control de hongos patógenos a los regí
 de dos réplicas cada una.

Añublo tardía del tomate				Escabro de la manzana			
Regímenes de aplicación en ppm				Regímenes de aplicación en ppm			
Ensayo I	Ensayo II			Ensayo I	Ensayo II		
500	200	100	50	500	200	100	50
2,5	3,5	3,5	4,0	2,5	1,0	1,0	2,5
2,0	5,5	6,0	6,0	4,0	4,5	4,0	4,5
5,7	-	6,0	-	5,1	-	4,3	-

Los datos precedentes demuestran claramente que 3-butiltetrahydro-5-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona es mucho menos efectiva para el control de hongos, especialmente a regímenes inferiores de aplicación, que el compuesto novedoso de la presente invención: 5-butiltetrahydro-3-(4-piridilmetil)-2H-tiadiazin-2-tiona aplicado a los mismos regímenes.

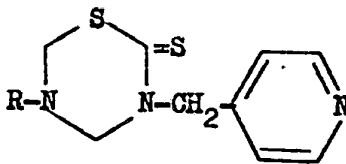
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para preparar 5-sustituido-tetra-hidro-3-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazon-2-tionas, de fórmula:

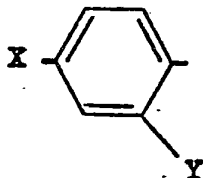
5



10

en donde R es alquilo C₁-C₁₂; -CH₂COOH, -CH₂COONa, -CH₂-C(=O)-NH₂, o el radical:

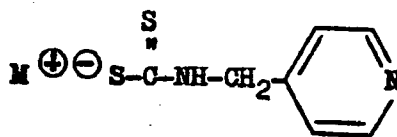
15



20

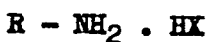
en donde X es hidrógeno, hidroxilo o cloro, Y es hidrógeno o metilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar cantidades equimolares aproximadamente de 4-aminometilpiridina con una cantidad equimolar de bisulfuro de carbono, en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible en agua y una cantidad equimolar de un hidróxido de metal alcalino, a una gama de temperatura de 15°C a 30°C aproximadamente, para producir un compuesto de fórmula:

25



30

donde M es un metal alcalino, el cual se hace reaccionar adicionalmente con dos equivalentes molares de formaldehído acuoso y un equivalente molar de una sal de amina de fórmula:



m/c

en donde R es como se ha definido anteriormente y X es cloro o bromo, a una gama de temperatura de 10°C a 30°C.

2ª.- Procedimiento para preparar 5-sustituido-tetrahidro-3-(4-piridilmetil)-2H-1,3,5-tiadiazon-2-tionas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

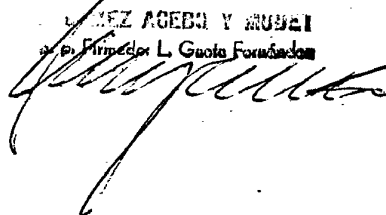
Esta Memoria consta de 18 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10 MAR. 1977

Madrid

AMERICAN CYANAMID COMPANY

L. GARCÍA ACEBO Y RUBEN
S. Firmados L. García Acebo y Ruben



m/c