



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	456991	(19) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 19 861.8	3 mayo 1976	Alemania
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparaci3n de 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas"		
(71) SOLICITANTE (S)		
Schering Aktiengesellschaft,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1 Berlin 65, M3llerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, Alemania		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. FRIEDRICH ARNDT, Dr. HANS-RUDOLF KRUGER y Dr. REINHART RUSCH		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. Carlos Fern3ndez Candelas		

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 1,2,3-tiadiazol-5-ureas, para retardar el crecimiento y para desfoliar plantas.

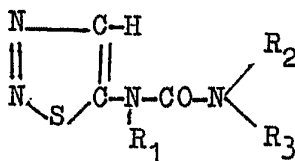
5 Como sustancias inhibitoria del crecimiento se ha introducido en la práctica especialmente la hidrazida de ácido maleico (memoria de patente alemana 815.192), cuyo efecto es sin embargo insuficiente en el caso de pequeñas cantidades de utilización. Para el fin mencionado ya se han propuesto además también
10 carbamoylamino-1,2,3-tiadiazoles sustituidos (DT-OS 2.214.632). Se ha mostrado, no obstante, que estos -agentes pueden producir daños o deterioros (quemaduras) en hierbas.

Además, se han conocido ya agentes desfolia
15 dores de plantas, a los cuales pertenece especialmente el tritiofosfato de tri-n-butilo (memoria de patente de los Estados Unidos 2.965.467). No obstante, esta sustancia activa tiene un efecto no siempre satisfactorio y además molesta, debido a su desagradable
20 olor, a las personas que se encuentran con ella.

Es misión del presente invento, por lo tanto, proporcionar un procedimiento para la preparación de un agente que produzca un mejor retardo del crecimiento y una mejor desfoliación de plantas que los agentes
25 del tipo que se considera, y que pueda ser manipulado con menos problemas que éstos.

Esta misión es resuelta según el invento por medio de un procedimiento para la obtención de un agente

te que está caracterizado por un contenido de al menos un compuesto de la fórmula general



5 en la que R₁ significa hidrógeno o un radical alcohilo C₁-C₅;

R₂ significa hidrógeno o un radical alcohilo C₁-C₅ eventualmente sustituido, interrumpido una o varias veces por átomos de oxígeno o de azufre; y

10 R₃ significa un radical hidrocarbonado heterocíclico eventualmente sustituido, que contiene por lo menos - un átomo de nitrógeno.

El agente retarda especialmente el crecimiento vegetativo, que es deseable con frecuencia en el caso de plantas útiles. Además de ello, con los compuestos según el invento se pueden lograr otros efectos ventajosos adicionales, tales como por ejemplo la defoliación de plantas, la formación multiplicada de brotes de ahijamiento y un acortamiento de los miembros axiales.

20 Las cantidades de utilización para la regulación deseada del crecimiento de las plantas son, en el caso de tratamiento superficial, por lo general de 0,05 a 5 Kg de sustancia activa/hectárea. En determi

nados casos, estos límites pueden ser sobrepasados hacia arriba y hacia abajo. El modo y la manera del efecto regulador del crecimiento es dependiente por lo tanto del momento del tratamiento, del tipo de las plantas y de la concentración.

5

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser aplicados de diferentes modos sobre las distintas partes de las plantas tales como las semillas, las raíces, el tallo, las hojas, las flores y los frutos. También se pueden llevar a cabo rociados antes del brote o germinación de las plantas o después del brote o germinación de las mismas. Contra una serie de malas hierbas pueden aparecer los efectos inhibitorios de una manera tal que equivalgan a una inhibición total del desarrollo, incluido el ramaje.

10

15

Si bien se pueden utilizar cantidades con efecto letal de los compuestos de acuerdo con el invento, está previsto según el invento utilizar sólo las cantidades de los compuestos según el invento que sean activas en el sentido arriba descrito. En tal caso la regulación natural del crecimiento de los compuestos según el invento conduce a una modificación morfológica en la planta, que puede ser comprobada fácilmente por observación visual. Tales modificaciones pueden ser comprobadas en el tamaño, en la conformación, en el color de las plantas tratadas o de una cualquiera de sus partes.

20

25

Por lo general, el efecto logrado puede ser designado como retardo. Se supone que se provoca una modificación del equilibrio hormonal de la planta.

5 En determinadas plantas esta inhibición del desarrollo conduce a una disminución o a una supresión del crecimiento de las puntas, con lo cual se logra un tallo principal o tronco más corto, y una ramificación natural aumentada. Esta modificación del crecimiento natural conduce a plantas más ramificadas y más pequeñas.

10 De tales modos de comportamiento se pueden derivar muchas finalidades útiles.

En muchas especies de plantas, tales como - por ejemplo patatas, caña de azúcar, remolacha azucare-
15 ra, uvas, melones, árboles frutales y plantas para en silado, en el caso de represión del crecimiento apical se puede observar un aumento del contenido de carbohi-
dratos de las plantas al efectuar la cosecha. En el caso de cultivos frutales y de plantación la inhibi-
20 ción del crecimiento de plantas conduce a ramas más - repletas y más cortas, de manera que dichas ramas son más fácilmente accesibles y se facilita por consiguien-
te el proceso de cosecha. En el caso de hierbas se - desea una inhibición del crecimiento vertical en cier-
25 tos casos, ya que de este modo se pueden aumentar los intervalos de tiempo para las operaciones de siega,

A las consecuencias de comportamiento especiales provocadas por los compuestos obtenidos por el

procedimiento de acuerdo con el invento pertenece la
desfoliación. Es conocido para el experto en la téc-
nica, que la desfoliación no es ningún efecto herbici-
da y que incluso es indeseable la destrucción de las
5 plantas tratadas, ya que las hojas permanecen adheri-
das a las plantas muertas y se pueden deteriorar las
partes productivas de las plantas. El sentido de la
desfoliación, de poder llegar a un facilitamiento de
la cosecha y a un material de cosecha más puro, se pue
10 de perder de este modo. Por lo tanto es necesario -
que la planta permanezca viva, mientras que las hojas
se separen y caigan. Esto hace posible el desarrollo
adicional de las partes productivas de las plantas, de
biéndose impedir un nuevo crecimiento posterior de las
15 hojas. Todas estas misiones las resuelven los compues-
tos según el invento de modo excelente, de manera que
se puede partir del hecho de que se supera con mucho
al estado de la técnica.

Los compuestos obtenidos por el procedimien-
20 to de acuerdo con el invento pueden ser utilizados só
los, en mezclas entre sí o junto con otras sustancias
activas. Eventualmente se pueden añadir otros agen-
tes de desfoliación, de protección de las plantas o
pesticidas, dependiendo de la finalidad deseada.

25 Una activación del efecto y de la velocidad
del efecto se puede lograr, por ejemplo, mediante adi-
tivos acrecentadores del efecto, tales como disolven-
tes orgánicos, agentes humectantes y aceites. Esto -

conduce a una disminución de la cantidad de utiliza--
ción de la sustancia activa propiamente dicha.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento
de acuerdo con el invento pueden ser complementa--
5 dos en sus propiedades especialmente por utilización
en común con los compuestos que tienen efectos regulado
dores del crecimiento, tales como por ejemplo auxinas,
ácido α -(2-clorofenoxi)-propiónico, ácido 4-clorofe
noxiacético, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido in
10 dolil-3-acético, ácido indolil-3-butírico, ácido α -naf
tilacético, ácido β -naftoxiacético, naftilacetami
das, ácido β -N-meta-tolilftalámicos, giberelinas,
ácido abscísico, tritiofosfato de tri-n-butilo, cito
quininas, ácido 2-cloroetilfosfónico, derivados de áci
15 do 2-cloro-9-hidroxi fluoren-9-carboxílico, cloruro de
2-cloroetil-trimetilamonio, ácido N,N-dimetilaminosuc
cínico, 2-isopropil-4-dimetilamino-5-metilfenil-1-pipe
ridina, fenilisopropilcarbamato, 3-clorofenil-isopro
pilarcarbamato, etil-2-(3-clorofenilcarbamoiloxi)-propio
20 nato, hidrazida de ácido maleico, ácido 2,3-dicloroisobu
tírico, O,O-dimetil-ditio-tioformiato, dicloruro de
1,1'-dimetil-4,4-bipiridilo, ácidos grasos, cloratos,
nonanol y otros.

Convenientemente, las sustancias activas ca
25 racterizadas o sus mezclas son utilizadas en forma de
preparados; tales como polvos, agentes para espolvorear,
granulados, soluciones, emulsiones o suspensiones, con
adición de sustancias de vehículo líquidas y/o sólidas

o agentes diluyentes líquidos y/o sólidos, y eventualmente de agentes humectantes, adhesivos, emulgentes y/o auxiliares de dispersión.

5 Sustancias de vehículo líquidas apropiadas son, por ejemplo, agua, hidrocarburos alifáticos y - aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, ciclohexanona, isoforona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y además fracciones de ácidos minerales.

10 Como sustancias de vehículo sólidas son apropiadas tierras minerales, por ejemplo Tonsil, gel de sílice, talco, caolín, arcilla de atapulgita, piedra caliza, ácido silícico y productos vegetales, por ejemplo harinas.

15 En cuanto a sustancias tensioactivas se pueden mencionar: por ejemplo, ligninsulfonato de calcio, polioxietilen-alcoholfeniléteres, ácidos naftalenosulfónicos y sus sales, ácidos de fenolsulfónicos y sales, condensados con formaldehído, alcohol graso-sulfatos así como ácidos bencenosulfónicos sustituidos y
20 sus sales.

La proporción de la o las sustancias activas en los diferentes preparados puede variar dentro de amplios límites. Por ejemplo, los agentes contienen aproximadamente 10 a 80% en peso de sustancias acti--
25 vas, aproximadamente 90 a 20% en peso de sustancias de vehículo líquidas o sólidas, así como eventualmente hasta 20% en peso de sustancias tensioactivas.

La aplicación de los agentes puede efectuarse de modo usual, por ejemplo con agua como vehículo en cantidades de caldo para rociar de aproximadamente 100 hasta 1.000 litros/hectárea. También es posible una aplicación de los agentes según el procedimiento denominado de "volumen bajo" y de "volumen ultrabajo", igual que su aplicación en forma de los denominados microgranulados.

De los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento se caracterizan en los efectos descritos especialmente aquellos en los cuales, en la fórmula general arriba indicada, R^1 significa hidrógeno o un radical alcoholo C_1-C_5 ; R_2 significa hidrógeno o un radical alcoholo C_1-C_5 ; R_3 significa un radical piridilo o pirimidilo no sustituido o sustituido una o varias veces de igual o diferente modo con radicales alcoholo C_1-C_4 , radicales alcoxi C_1-C_4 , átomos de halógeno, el grupo nitro o el grupo trifluorometilo.

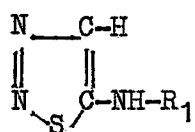
Como radicales alcoholo se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo y n-pentilo.

Como sustituyentes para el radical hidrocarbonado heterocíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, especialmente para el radical piridilo y el radical pirimidilo, entran en consideración por ejemplo metilo, etilo, propilo, n-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, cloro, bromo, el grupo nitro y el gru

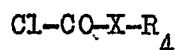
grupo trifluorometilo.

Los compuestos hasta ahora desconocidos de la fórmula general arriba indicada pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general

5

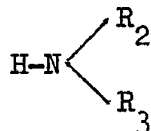


a) con ésteres de ácido clorofórmico de la fórmula general



10 en presencia de un agente fijador de ácidos, tal como por ejemplo trietilamina, N,N-dimetilanilina, hexametiltriámina de ácido fosfórico o bases de piridina, en disolventes orgánicos, tales como por ejemplo tetrahydrofurano, cloruro de metileno y dimetilformamida, a temperaturas de 0°C hasta 60°C, preferiblemente la temperatura ambiente, y después de ello llevando a reacción con aminas de la fórmula general

15

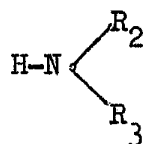


disueltas en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo acetona, dimetilformamida, tetrahydrofurano y acetonitrilo, a temperaturas entre 50 y 150°C, pero

20

preferiblemente a la temperatura de ebullición del di
solvente, o

b) primero con fosgeno en presencia de un agente fi-
jador de ácidos, tal como por ejemplo N,N-dimetilani-
5 lina, con formación del correspondiente isocianato o
cloruro de carbamóilo y llevando luego a reacción
con una amina de la fórmula general



y aislando los productos de reacción de manera en sí
10 conocida, teniendo R₁, R₂ y R₃ los significados arri-
ba indicados, y representando X un átomo de oxígeno
o un átomo de azufre y R₄ un radical alcoholo o un
radical arilo, por ejemplo el radical fenilo.

Los siguientes ejemplos explican la prepa-
15 ración de los compuestos según el invento.

Ejemplo 1.

1-(2-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea (compues-
to N^o 1)

16,5 g (0,075 moles) de 5-fenoxicarbonilamino-1,2,3-
20 -tiadiazol son suspendidos en 150 ml de acetona y mez-
clados con 9,4 g (0,1 moles) de 2-aminopiridina. Lue-
go se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de
enfriar a la temperatura ambiente, los cristales de
color pardo claro se filtran con succión y se secan.

Se recristaliza en etanol. Rendimiento : 9,3 g = 56,3%
de la teoría; cristales incoloros de punto de fusión
227°C, con descomposición.

5 Análisis: calcu
 lado: C 43,41 % H 3,19 % N 31,67 % S 14,50%
 encon--
 trado: 43,86 % 3,24 % 31,89 % 14,20%

Producto de partida para la preparación del compuesto

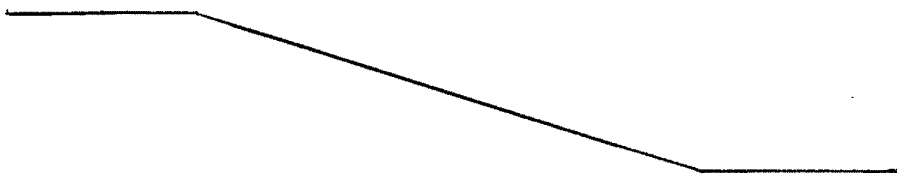
Nº 1

5-fenoxicarbonilamino-1,2,3-tiadiazol

10 Una solución de 10,1 g (0,1 moles) de 5-ami
no-1,2,3-tiadiazol en 75 ml de tetrahidrofurano es
mezclada con 17,4 ml (0,1 moles) de hexametiltriámi
de ácido fosfórico; luego se añaden gota a gota 15,7
g (0,1 moles) de éster fenílico de ácido clorofórmico
15 hasta obtener un aumento de temperatura de como máxi
mo 60°C. Se agita posteriormente durante 5 horas a
la temperatura ambiente, y a continuación se diluye
con 400 ml de agua. Los cristales son filtrados con
succión, secados y recristalizados en etanol.

20 Rendimiento : 19,5 g = 88,1% de la teoría.
Punto de fusión 218-220°C con descomposición.

De manera análoga pueden ser preparados los
siguientes compuestos de acuerdo con el invento:



Compuesto N°	Nombre del compuesto	Constante física
2	1-(5-cloro-2-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 255°C (con descomposición)
5	3 1-(4-metil-2-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 233°C (con descomposición)
	4 1-(4-metil-2-pirimidil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 235°C (con descomposición)
10	5 1-(4-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 215°C (con descomposición)
	6 1-(3-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 218°C (con descomposición)
15	7 1-(2-pirimidil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: > 270°C (con descomposición)
	8 1-(3-metil-2-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 234°C (con descomposición)
20	9 1-(5-metil-2-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 230°C (con descomposición)
	10 1-(6-metil-2-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea	Punto de fusión: 234°C (con descomposición)

Los compuestos de acuerdo con el invento cons
tituyen cuerpos cristalinos incoloros e inodoros, que
no se disuelven en agua ni en hidrocarburos alifáti-
cos y aromáticos. En disolventes orgánicos polares,
5 tales como por ejemplo acetona, isoforona, ciclohexa-
nona, dimetilsulfóxido y dimetilformamida, manifies-
tan un mejor comportamiento de disolución.

Los siguientes informes de ensayo sirven -
para explicar las posibilidades de utilización de los
10 compuestos según el invento.

Ejemplo 2.

En un ensayo en invernadero, habas enanas
plantadas en maceta (*Phaseolus vulgaris*) después de
formación de las hojas primarias, y habas de soja
15 (*Glycine maxima*) con comienzo de desarrollo de la pri-
mera hoja terciaria, fueron tratadas con diferentes can-
tidades de utilización (0,1/0,3/1 y 3 Kg de sustan-
cia activa/hectárea) con el compuesto de acuerdo con
el invento 1-(2-piridil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-
20 -urea. Para ello, la sustancia activa fue formulada
como polvo para rociar al 20% y aplicada en suspensión
acuosa con un consumo de líquido de 500 litros de cal-
do para rociar por hectárea. El efecto regulador del
crecimiento fué determinado dos semanas después del
25 tratamiento por medición de longitud del 1º internodio.
Los resultados de medición fueron puestos en compara-
ción y relacionados con los de las plantas testigo no
tratadas, y calculados como retardo porcentual del -

crecimiento.

Tal como puede verse en la tabla, se logró con el compuesto de acuerdo con el invento a lo largo de un amplio margen de concentraciones un efecto regulador del crecimiento sin que apareciesen ningún deterioro por quemaduras en las hojas.

	Compuesto según el <u>in</u> vento	Cantidad de utilización Kg/ha	Retardo del creci- miento:	
			Haba ena- na	Haba de soja
10	1-(2-piridil)-3-(1,2,3- -tiadiazol-5-il)-urea	0,1	33	30
		0,3	47	40
		1,0	60	55
		3,0	65	60
	No tratada	-	0	0

Ejemplo 3.

Plantas de algodón en crecimiento en la etapa de 8 a 10 hojas vegetativas desarrolladas fueron tratadas con 0,5 Kg de sustancia activa por hectárea del compuesto de acuerdo con el invento o del agente comparativo. La cantidad de agua utilizada fué de 500 litros/hectárea.

	Compuesto según el <u>in</u> vento	Cantidad utili- zada Kg/ha	% de desfolia- ción después de 6 días
25	1-(2-piridil)-3-(1,2,3- -tiadiazol-5-il)-urea	0,5	50,0

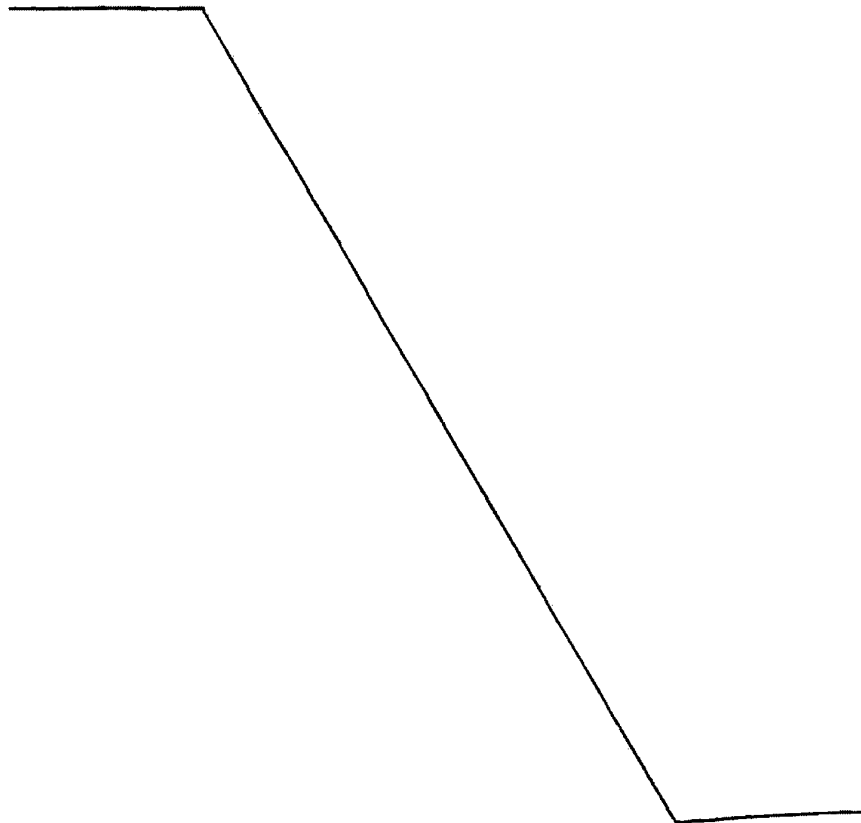
Compuesto según el invento	Cantidad utilizada Kg/ha	% de desfoliación después de 6 días
----------------------------	--------------------------	-------------------------------------

Agente comparativo

	Tritiofosfato de tri-n-butilo	0,5	25,8
5	No tratado	-	0

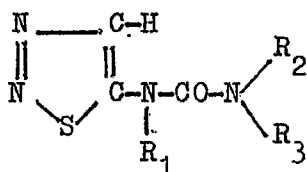
De la tabla se deduce la superioridad de los compuestos según el invento en lo que se refiere a la intensidad del efecto o a la velocidad del efecto.

10

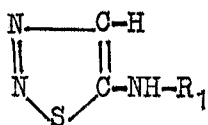


----- REIVINDICACIONES -----

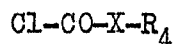
1ª.- Procedimiento para la preparación de 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas de la fórmula general



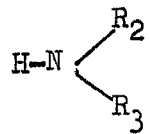
5 en la que R_1 significa hidrógeno o un radical alcohilo C_1-C_5 ; R_2 significa hidrógeno o un radical alcohilo C_1-C_5 eventualmente sustituido, interrumpido una o varias veces por átomos de oxígeno o de azufre; y R_3 significa un radical hidrocarbonado heterocíclico eventualmente sustituido que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, ó significa un radical piridilo o pirimidilo no sustituido una o varias veces de igual o diferente modo con radicales alcohilo C_1-C_4 , radicales alcoxi C_1-C_4 , átomos de halógeno, el grupo nitro o el grupo trifluorometilo, caracterizado porque se -
 10 hacen reaccionar compuestos de la fórmula general
 15



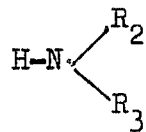
20 a) con ésteres de ácido clorofórmico de la fórmula general



en presencia de un agente fijador de ácidos y después de ello se lleva a reacción con aminas de la fórmula general

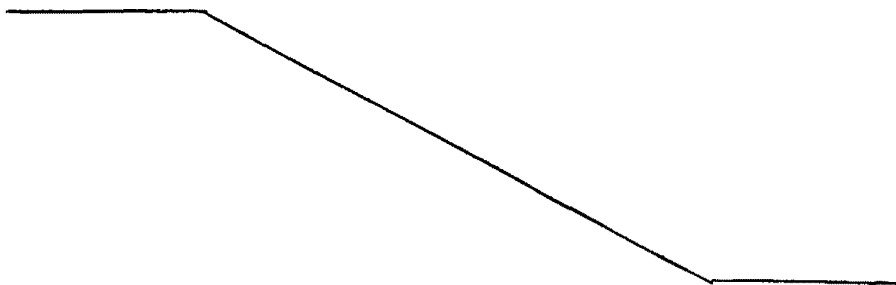


5 disueltas en un disolvente orgánico; o b) primeramente con fosgeno en presencia de un agente fijador de ácidos con formación del correspondiente isocianato o cloruro de carbamoilo, y a continuación se lleva a reacción con una amina de la fórmula general



10 teniendo R₁, R₂ y R₃ los significados arriba indicados, y representando X un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R₄ un radical alcohilo C₁-C₅ o un radical arilo.

15 2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2,3-TIADIAZOL-5-IL-UREAS".



Tal como se describe y reivindica en la pre
sente Memoria Descriptiva, que consta de dieciocho ho
jas escritas a máquina, por una sólo cara.

Madrid, 18 MAR. 1977

CARLOS FERRER CANALS
P.P.

