

MNL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 12 485073	19 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 16 Octubre 1.979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 951.708	32 FECHA 16-10-1978	33 PAIS ESTADOS UNIDOS
34 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 417/04 // A01N9/10 7/82	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
34 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE TIAZINONA".		
71 SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street-Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS		
72 INVENTOR (ES) Eriks Victor Krunkalns, de nacionalidad estadounidense.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

CADUCADO

1 El campo de esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos heterocíclicos identificados como 1-tia-3-aza-4-onas.

5 Anteriormente, Surrey, J. Am. Chem. Soc. 69, 2911-2912 (1947), ha descrito la preparación de 4-tiazolidonas por reacción de ácido tioglicólico con bases de Schiff. Esta referencia no describe ninguna utilidad de los compuestos preparados en la forma descrita en ella.

10 También en la técnica anterior, Troutman y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 70, 3436-3439 (1948), han descrito métodos de síntesis de 2-aril-3-alquil- o 2-hetero-3-alquil-4-tiazolidonas, a las que se atribuye actividad anticonvulsiva.

15 Otra referencia de la técnica anterior es Pennington y col., J. Am. Chem. Soc. 75, 109-114 (1953), que describe la preparación de 4-tiazolidonas 2-sustituídas a las que se atribuye actividad antituberculosa in vitro.

20 También podemos citar Surrey y col., J. Am. Chem. Soc. 76, 578-580 (1954), que describe la preparación de ciertas 2-aril-4-tiazolidonas, a las que se atribuye una notable actividad amebicida (Endamoeba criceti) cuando se ensaya en hamsters.

25 Otra referencia de la técnica anterior es la de Singh, J. Indian Chem. Soc., 595-597 (1976), que describe la síntesis de diversas 5-metil-3-aril-2-arilimino-4-tiazolidinonas, a las que, junto con sus acetoximercuri-derivados, se atribuye actividad fungicida contra Alternaria solani, como organismo experimental.

30 Todavía otra referencia a la técnica anterior es la patente japonesa n° 48-17276, que se dirige a la manufactura de derivados de tiazolidona que contienen un radical 2-piri-

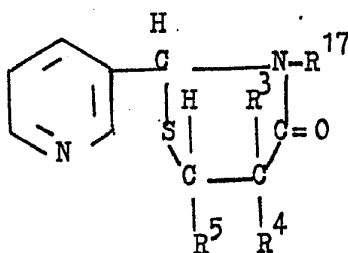
1 dilo en la estructura molecular. Se atribuye a estos compues-
tos actividad inhibidora del sistema nervioso central.

Otra referencia a la técnica anterior es la patente esta-
dounidense n° 4.017.628 (12 de Abril de 1977), que se dirige
5 al tratamiento de la sarna utilizando un compuesto de 2-pi-
ridil-tiazolidinona.

También en la técnica anterior se encuentra Jadhav y
col., J.Indian Chem.Soc., 424-426 (1978), que describe la
preparación de algunas 2-metil-2-(2-hidroxi-4,5-dimetilfe-
10 nil)-3-aril-4-tiazolidinonas, a las que se atribuye activi-
dad fungicida contra Helmythosporium appatarnae.

Esta invención se refiere a un procedimiento para la pre-
paración de nuevas 1-tia-3-aza-4-onas, útiles como fungici-
das para las plantas y como reguladores del crecimiento acuático.

15 Esta invención se refiere a un procedimiento para la pre-
paración de compuestos de tiazinona de fórmula;



(VIII)

donde

R³ es hidrógeno o metilo;

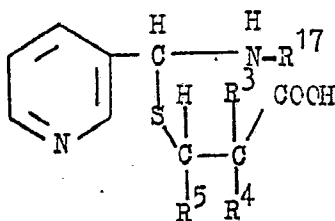
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

25 R¹⁷ es alquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₅-C₆, (cicloalquil-
C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₃), halofenilo, trifluormetilfe-
nilo, halobencilo, haloanililo, metoxifenilo, xililo,
tolilo o metiltiofenilo,

30 cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
compuesto de fórmula:

1



5

donde R³, R⁴, R⁵ y R¹⁷ son los definidos anteriormente, con un agente ciclante.

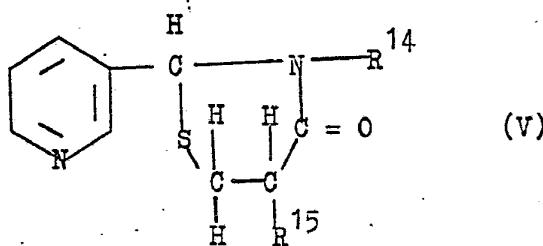
Cuando R³ o R⁴ es hidrógeno, o cuando R³ es metilo y R⁴ es alquilo C₁-C₆ y R⁵ es hidrógeno, los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser alquilados para dar los compuestos de fórmula (VIII) donde R³ es metilo o R⁴ es alquilo C₁-C₆ o cuando R³ es metilo y R⁴ es alquilo C₁-C₆, entonces R⁵ es metilo. También el grupo 4-ceto de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar con P₂S₅ para formar la correspondiente tiona.

10

15

Esta invención se refiere a una composición fungicida que se caracteriza porque su ingrediente activo es un compuesto de fórmula:

20



donde

R¹⁴ es alquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, halobencilo, trifluorometilfenilo, halofenilo, tolilo o metoxifenilo;

25

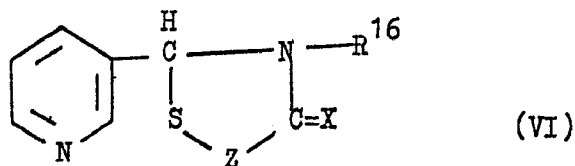
R¹⁵ es hidrógeno o metilo

y un excipiente fungicidamente aceptable.

Esta invención también se refiere a una composición reguladora del crecimiento acuático que se caracteriza porque su ingrediente activo es un compuesto de fórmula:

30

1



5

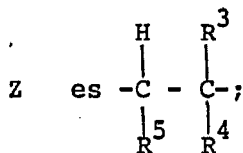
donde

10

R^{16} es alquilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , metalilo, fenilo, halofenilo, trifluormetilfenilo, metoxibencilo, metilbencilo, halobencilo, bencilo, dimetilaminoetilo, (cicloalquil C_3-C_8) (alquilo C_1-C_3), metilciclohexilo, 2-tiazolilo, α -metilbencilo, fenoxifenilo, (tetrahidro-2-furanil)metilo, haloanililo, sililo, trifluormetiltiofenilo, metiltiofenilo, metoxifenilo, fluor(alcoxi C_1-C_2)fenilo, 3,4-(metilendioxi)fenilo, bifenililo, 2-norbornilo, furfurilo, 2-(1-metoxipropilo), halotolilo o tolilo;

15

X es oxígeno o azufre;



20

R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

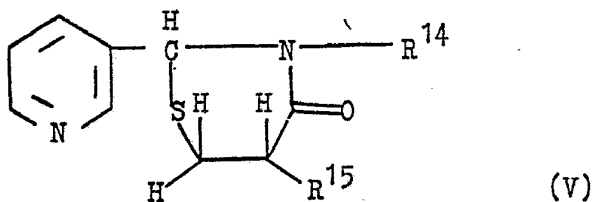
R^5 es hidrógeno o metilo;

y un excipiente acuáticamente aceptable.

25

También esta invención se refiere a un método de protección de las plantas contra los hongos fitopatógenos, que se caracteriza por poner en contacto los hongos con una cantidad fungicidamente efectiva y no herbicida de un compuesto de fórmula:

30

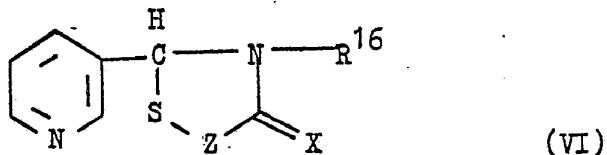


5 donde

R^{14} es alquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 , halobencilo, trifluormetilfenilo, halofenilo, tolilo o metoxifenilo y

R^{15} es hidrógeno o metilo.

10 Esta invención también se refiere a un método de regulación del crecimiento de las malas hierbas acuáticas, sumergidas y flotantes, que se caracteriza por agregar al agua que contiene dichas malas hierbas una cantidad suficiente para proporcionar una concentración reguladora del crecimiento y no herbicida de un compuesto de fórmula:



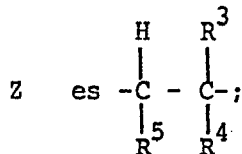
20 donde

R^{16} es alquilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , metalilo, fenilo, halofenilo, trifluormetilfenilo, metoxibencilo, metilbencilo, halobencilo, bencilo, dimetilaminoetilo, (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_3), metilciclohexilo, 2-tiazolilo, α -metilbencilo, fenoxyfenilo, (tetrahidro-2-furanil)metilo, haloanililo, xililo, trifluormetiltiofenilo, metiltiofenilo, metoxifenilo, fluor(alcoxi C_1-C_2)fenilo, 3,4-(metilendioxi)fenilo, bifenililo, 2-norbornilo, furfurilo, 2-(1-metoxipropilo), halotolilo o tolilo;

25

30

1 X es oxígeno o azufre;



5 R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y

R⁵ es hidrógeno o metilo.

10 En las fórmulas anteriores, el término alquilo C₃-C₁₀ representa n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, ter-pentilo, n-hexilo, sec-hexilo, isohexilo, ter-hexilo, n-heptilo, isohexptilo, sec-heptilo, n-octilo, sec-octilo, isooctilo, n-nonilo, sec-nonilo, isononilo, n-decilo, sec-decilo y similares.

15 Alquilo C₁-C₆ representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, ter-pentilo, n-hexilo, sec-hexilo, isohexilo, ter-hexilo y similares.

20 Cicloalquilo C₃-C₈ representa un cicloalquilo monocíclico saturado tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

25 Halofenilo representa o-clorofenilo, p-clorofenilo, p-fluorfenilo, p-bromofenilo, p-yodofenilo, m-clorofenilo, o-bromofenilo, o-fluorfenilo, 2,4-difluorfenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dibromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,4-dibromofenilo, 3,4-difluorfenilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-dibromofenilo, 4-cloro-3-fluorfenilo, 3,5-difluorfenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,3,4,5-tetraclorofenilo y similares.

30

1 Halobencilo representa o-clorobencilo, p-clorobencilo,
p-fluorbencilo, p-bromobencilo, p-yodobencilo, m-clorobenci-
lo, m-bromobencilo, m-fluorbencilo, 2,4-diclorobencilo, 2-
5 bromo-4-clorobencilo, 3,4-dibromobencilo, 2,5-diclorobencilo,
3,5-dibromobencilo, 4-cloro-3-fluorbencilo, 2,5-difluorben-
cilo y similares.

Haloanililo representa p-cloroanililo, o-cloroanililo,
m-cloroanililo, 2,6-dicloroanililo, p-bromoanililo, o-bromo-
anililo y similares.

10 Flúor(alcoxi C_1-C_2)fenilo representa trifluormetoxifenilo,
1,1,2,2-tetrafluoretoxifenilo y pentafluoretoxifenilo.

(Cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_3) representa ciclo-
propilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohe-
xilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentil-
15 etilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo, ciclooctiletilo,
cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropilpropilo,
ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, cicloheptilpropilo,
ciclooctilpropilo, 1-(2-ciclopentil-1-metil)etilo, 1-ciclo-
hexilpropilo y similares.

20 Metoxifenilo representa 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxife-
nilo, 3-metoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo.

Halo o halógeno es cloro, bromo, yodo o flúor.

Xililo representa 3,4-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo,
25 3,5-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y 2,5-dimetilfenilo.

Tolilo representa o-, m- y p-tolilo.

Se ha hallado que los compuestos de fórmula (VI) son
eficaces para regular el crecimiento de las malas hierbas
acuáticas cuando se aplican al hábitat de las malas hierbas
a una concentración comprendida aproximadamente entre 0,25
30 y 10 ppm, adecuadamente a una concentración comprendida en-

1 tre 0,25 y 2 ppm aproximadamente.

5 Otra realización se refiere a un método de protección
de las plantas contras los hongos fitopatógenos, que consis-
te en poner en contacto el hábitat de los hongos, ya sea
alguna parte de la planta, por ejemplo las hojas, tallos, flo-
res o raíces, ya sea la tierra donde los hongos pueden
estar localizados, con una cantidad fungicidamente efectiva
pero no herbicida de un compuesto de fórmula (V). Las propor-
ciones de aplicación varían según que el método de protección
10 de las plantas contra los hongos fitopatógenos se practique
en un invernadero o al exterior en campo, así como con la
gravedad de la infección fúngica. Así, para uso en invern-
dadero, el compuesto fungicida se aplica como riego de la tie-
rra utilizando una composición con una concentración compren-
15 dida aproximadamente entre 1 y 200 ppm de ingrediente acti-
vo, preferiblemente entre 5 y 100 ppm. Como saben los exper-
tos en este campo, las proporciones de aplicación en campo
son habitualmente mayores que en invernadero y oscilan en-
tre 25 y 1000 ppm aproximadamente.

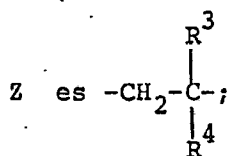
20 Mediante ensayos adecuados se ha demostrado que los nue-
vos compuestos de fórmula (V) controlan diversos hongos, en-
tre los que se encuentran Erysiphe graminis tritici, organis-
mo causante del mildiú pulverulento del trigo; Erysiphe
cichoracearum, organismo causante del mildiú pulverulento
25 del pepino; Erysiphe polygoni, organismo causante del mil-
diú pulverulento de la judía; Helminthosporium sativum, orga-
nismo causante de la mancha de la hoja causada por Helmintho-
sporium; Venturia inaequalis, organismo causante de la roya
del manzano; Plasmopara viticola, organismo causante del
30 mildiú veloso de la uva; Cercospora beticola, organismo

1 causante de la mancha de la hoja causada por *Cercospora*;
2 Septoria tritici, organismo causante de las pústulas de las
3 hojas causadas por *Septoria* y Rhizoctonia solani, organismo
4 causante del marchitamiento con podredumbre causado por
5 *Rhizoctonia*.

Los compuestos preferidos para uso en el método de pro-
tección de las plantas contra los hongos patógenos son los
de fórmula (V) donde

R es halofenilo, ciclohexilo o toliilo;

10



R³ es hidrógeno o metilo y

R⁴ es hidrógeno o metilo.

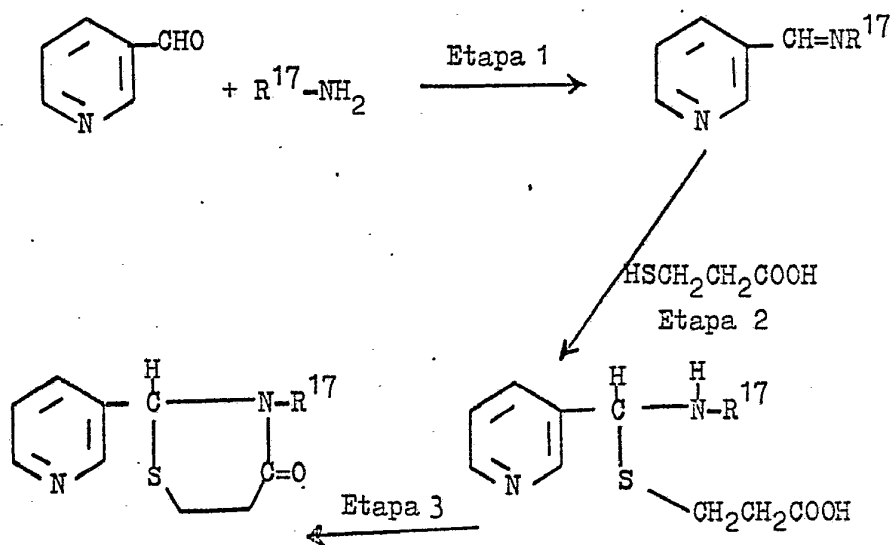
15

El procedimiento seguido para preparar los compuestos
de tetrahidro-tiazin-4-ona, compuestos con un núcleo hetero-
cíclico de 6 miembros, se realiza por etapas de acuerdo con
la siguiente secuencia de reacción general:

20

25

30



1 R¹⁷ tiene el significado indicado anteriormente.

5 En la Etapa 1, se calienta a reflujo bajo un separador Dean-Stark, para recoger el agua desprendida en la reacción, una mezcla del 3-piridilcarboxaldehído, una amina adecuadamente sustituida y un disolvente inerte no miscible con agua, como tolueno, benceno, xileno o similares. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cristalización o cromatografía en columna. El producto de esta etapa se identifica como una 3-[(fenilimino sustituido)metil]piridina y se utiliza en la Etapa 2.

10 La 3-[(fenilimino sustituido)metil]piridina se mezcla con ácido β -mercaptopropiónico y un disolvente inerte no miscible con agua, como tolueno, benceno o xileno y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche o se deja a reflujo durante algunas horas. El producto de esta reacción se aísla en forma cruda concentrando la mezcla de reacción a vacío. El producto crudo, identificado como ácido 3- $[\alpha$ -(anilino sustituido)- α -(3-piridil)metiltio]propiónico, se utiliza en la Etapa 3.

15 El ácido 3- $[\alpha$ -(anilino sustituido)- α -(3-piridil)metiltio]propiónico se deja reaccionar con N,N'-diciclohexilcarbodiimida en un disolvente inerte, a la temperatura ambiente, durante unas 3 a unas 15 horas o hasta que la reacción es prácticamente completa. Otro agente ciclante que puede ser utilizado en lugar de la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) es la N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ). También pueden utilizarse otros agentes ciclantes de péptidos conocidos. Los disolventes inertes adecuados son cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloruro de etileno. El sólido que se separa se filtra

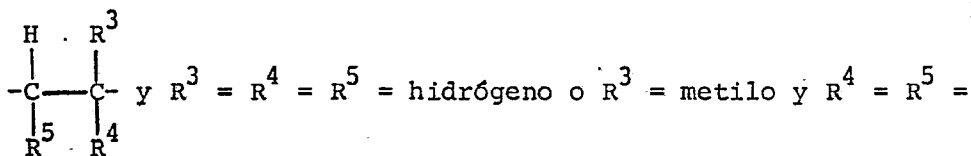
20

25

30

1 y se desprecia. El filtrado se concentra a sequedad a vacío
para dar un residuo que se purifica por los procedimientos
habituales, como recristalización o cromatografía en columna.
El producto se identifica como la 3-(fenil sustituido)tetra-
5 hidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona.

Los compuestos de fórmula I donde Z es



10 hidrógeno, son convenientemente alquilados por métodos co-
nocidos por los expertos en este campo. La alquilación pare-
ce producirse en la posición α respecto a la función carboni-
lo del anillo de tiazin-4-ona.

15 La preparación de los compuestos de fórmula (VIII) donde
el oxígeno carbonílico es sustituido por azufre se realiza
permitiendo que el compuesto con oxígeno carbonílico reaccio-
ne con pentasulfuro de fósforo (P_2S_5) en un disolvente ade-
cuado, preferiblemente piridina seca, a una temperatura de
unos 90°C , durante un periodo de unas 18 horas y después
20 aislando el producto.

25 Así, por ejemplo, se mezcla la 3-(4-clorofenil)tetrahi-
dro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona con piridina seca y
se calienta a una temperatura de unos 90°C para obtener una
solución. A esta solución se agrega poco a poco pentasulfuro
de fósforo, agitando y calentando y, cuando la adición es
completa, la mezcla de reacción se calienta a unos 90°C y
se agita durante la noche, es decir, durante 18 horas apro-
ximadamente. Después se enfría la mezcla de reacción y la
30 piridina disolvente se evapora a vacío dando un residuo oleo-
so viscoso que se lava por trituración con agua. Después el

1 aceite se recoge en un disolvente, en este caso una mezcla
de etanol y dimetilformamida, se decolora con carbón, se
filtra y el etanol se separa a vacío. La solución de dime-
5 tilformamida se vierte lentamente en agua fría, con lo que
precipita un sólido. Este sólido se extrae con acetato de
etilo y el extracto se lava con una solución acuosa fría de
cloruro sódico. La solución de acetato de etilo se concentra
a vacío para dar un aceite que se cromatografía en una colum-
na de gel de sílice, empleando acetato de etilo como disol-
10 vente y eluyente. El producto oleoso viscoso obtenido se
cristaliza en un disolvente adecuado, en este caso una mez-
cla de acetato de etilo y éter y se obtiene un producto con
un punto de fusión de 115-117°C aproximadamente, identifi-
cado por análisis elemental como 3-(4-clorofenil)tetrahidro-
15 2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-tiona.

Las sales de adición de ácidos adecuadas de los compues-
tos de fórmula (VIII) se preparan fácilmente por los pro-
cedimientos habituales conocidos por los expertos en este
campo, empleando ácidos seleccionados entre el grupo forma-
do por clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, p-toluensulfóni-
co y similares.

20 Debe observarse que los compuestos de fórmula (VIII) se

25 presentan como estereoisómeros cuando Z es $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{R}^3 \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{C}- \\ | \quad | \\ \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \end{array}$, donde

$\text{R}^3 \neq \text{R}^4$ cuando $\text{R}^5 = \text{H}$ y cuando Z es

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{R}^3 \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{C}- \\ | \quad | \\ \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \end{array}$, donde $\text{R}^5 \neq \text{H}$ cuando R^3 y R^4 son ambos hidrógeno o

30 ambos metilo. Estos estereoisómeros pueden ser separados me-

1 diante la aplicación de agentes de resolución adecuados, o
cromatografía, como es sabido por los expertos en este campo.

5 La síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) es ilustrada más específicamente siguiendo los procedimientos generales anteriores, que no deben ser considerados como limitativos del alcance de la invención.

EJEMPLO 1

3-(4-Clorofenil) tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona

Este compuesto se prepara por etapas como sigue.

10 Etapa 1

15 Se calienta a reflujo durante unas 4 horas una mezcla de 53,5 g de 3-piridilcarboxaldehído, 63,5 g de 4-cloroanilina y 600 ml de tolueno, empleando un separador Dean-Stark para recoger el agua desprendida en la reacción. Se recogen en total alrededor de 9 ml de agua. La mezcla producida en la reacción se enfría, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad a vacío. El residuo se recristaliza en éter etílico caliente para dar 87 g de producto con un punto de fusión de unos 72°C, identificado como 3-[4-clorofenilimino]metil] piridina.

20 Etapa 2

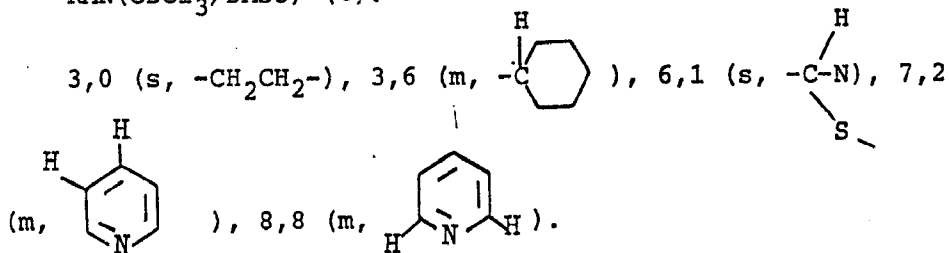
25 Se prepara una mezcla de 15 g de 3-[4-clorofenilimino]metil]piridina (preparada en la etapa anterior), 15 g de ácido β -mercaptopropiónico y 200 ml de tolueno y se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío para dar un aceite amarillo, identificado como ácido 3-[α -(4-cloroanilino)- α -(3-piridil)-metiltio]propiónico. Una parte de este aceite amarillo se utiliza en la siguiente etapa.

30

1 Etapa 3

Se prepara a la temperatura ambiente una mezcla de 6 g del producto de adición de la Etapa 2, supra, 6 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 100 ml de cloruro de metileno. Dejando en reposo durante un cierto tiempo, precipita un sólido blanco. El sólido se separa por filtración y se identifica como N,N'-diciclohexilurea. El filtrado se concentra a sequedad a vacío y el residuo así obtenido se recoge de nuevo en cloruro de metileno y se filtra para separar la N,N'-diciclohexilurea adicional. El filtrado se concentra a sequedad a vacío. El residuo que queda se lava con 20 ml de acetona fría y el sólido blanco se separa por filtración y se seca al aire. El sólido tiene un punto de fusión de unos 149-150°C y se demuestra que es 3-(4-clorofenil)tetrahydro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona.

15 RMN(CDCl₃/DMSO) (δ):



20 Siguiendo el procedimiento general por etapas del Ejemplo 1 anterior, se preparan e identifican otros compuestos. En algunos ejemplos, se obtuvieron mejores rendimientos en la Etapa 2 calentando a reflujo la sustancia reaccionante y así se indica al final de dichos ejemplos. Los compuestos, 25 junto con las sustancias de partida principales y los pesos o volúmenes de los mismos utilizados en la preparaciones, están indicados en los ejemplos dados a continuación.

1

EJEMPLO 2

5

3-(4-Tolil)tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 178-180°C, a partir de 3,21 g de 3-piridilcarboxaldehido, 3,21 g de p-toluidina, 3,18 g de ácido β-mercaptopropiónico y 6,18 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche (se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α-(4-tolilanilino)-α-(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 1,6 g.

10

Análisis calculado para C₁₆H₁₆N₂OS:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	67,58	67,36
H	5,67	5,72
N	9,85	9,56
S	11,28	11,08

15

EJEMPLO 3

20

3-Ciclohexiltetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de unos 162-164°C, a partir de 3,21 g de 3-piridilcarboxaldehido, 2,97 g de ciclohexilamina, 3,18 g de ácido β-mercaptopropiónico y 6,18 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante 4 horas. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α-(ciclohexilanilino)-α-(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 3,58 g.

25

Análisis calculado para C₁₅H₂₀N₂OS:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	65,18	64,95
H	7,27	6,99
N	10,14	9,92
S	11,60	11,39

30

EJEMPLO 4

3-Hexiltetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona,

1 con un punto de fusión de unos 84-86°C, a partir de 3,21 g
de 3-piridilcarboxaldehído, 3,03 g de hexilamina, 3,18 g
de ácido β-mercaptopropiónico y 6,18 g de N,N'-díciclohexil-
5 carbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche (se for-
ma el compuesto intermedio, ácido 3-[α-(hexilanilino)-α-(3-
piridil)metiltio]propiónico). Peso: 2,36 g.

Análisis calculado para C₁₅H₂₂N₂OS:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
10 C	64,71	64,92
H	7,97	8,03
N	10,06	9,77
S	11,52	11,57

EJEMPLO 5

15 3-Ciclopentiltetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-
ona, con un punto de fusión de 147-149°C aproximadamente,
a partir de 3,21 g de 3-piridilcarboxaldehído, 2,55 g de
ciclopentilamina, 3,18 g de ácido β-mercaptopropiónico y
6,18 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflu-
jo durante la noche (se forma el compuesto intermedio, áci-
do 3-[α-(ciclopentilanilino)-α-(3-piridil)metiltio]propióni-
20 co). Peso: 1,38 g.

EJEMPLO 6

25 3-(3,4-Diclorofenil)tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tia-
zin-4-ona, con un punto de fusión de 157-159°C aproximadamen-
te, a partir de 3,21 g de 3-piridilcarboxaldehído, 4,86 g
de 3,4-dicloroanilina, 3,18 g de ácido β-mercaptopropiónico
y 6,18 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflu-
jo durante la noche. (Se forma el compuesto intermedio,
ácido 3-[α-(3,4-diclorofenilanilino)-α-(3-piridil)metiltio]
30 propiónico). Peso: 6,5 g.

1

EJEMPLO 7

5

3-(2-Clorofenil)tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 111-113°C aproximadamente, a partir de 9,63 g de 3-piridilcarboxaldehido, 11,49 g de 2-cloroanilina, 9,55 g de ácido β-mercaptopropiónico y 18,57 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α-(2-clorofenil-anilino)-α-(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 6,0 g.

10

Análisis calculado para C₁₅H₁₃ClN₂OS:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	59,11	59,31
H	4,30	4,22
N	9,19	9,34
S	10,52	10,73

15

EJEMPLO 8

20

3-(4-Clorobencil)tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-diazin-4-ona, con un punto de fusión de 88-90°C aproximadamente, a partir de 6,42 g de 3-piridilcarboxaldehido, 8,50 g de 4-clorobencilamina, 6,4 g de ácido β-mercaptopropiónico y 12,37 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante 6 horas. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α-(4-clorobencil-anilino)-α-(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 3,1 g.

25

Análisis calculado para C₁₆H₁₅ClN₂OS:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	60,28	60,50
H	4,78	4,89
N	8,79	8,66
S	10,06	9,79

30

1

EJEMPLO 9

3-(Fluorfenil) tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 162-164°C aproximadamente, a partir de 6,43 g de 3-piridilcarboxaldehido, 6,67 g de 4-fluoranilina, 6,37 g de ácido β -mercaptopropiónico y 12,4 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche (se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α -(4-fluorfenil)anilino]- α -(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 6,6 g.

5

10

Análisis para $C_{15}H_{13}FN_2OS$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	62,48	62,29 -
H	4,54	4,66
N	9,72	9,91
S	11,12	10,91

15

EJEMPLO 10

Tetrahidro-2-(3-piridil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 131-133°C aproximadamente, a partir de 6,43 g de 3-piridilcarboxaldehido, 9,66 g de 4-trifluorometilanilina, 6,37 g de ácido β -mercaptopropiónico y 12,4 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α -[4-(trifluorometil)fenil)anilino]- α -(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 10,6 g.

20

25

Análisis calculado para $C_{16}H_{13}F_3N_2OS$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	56,80	56,62
H	3,87	3,76
N	8,28	8,31
S	9,48	9,40

30

1

EJEMPLO 11

5

3-(2-Ciclopentil-1-metiletil)tetrahydro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 100-112°C aproximadamente, a partir de 6,43 g de 3-piridilcarboxaldehido, 7,63 g de 2-ciclopentil-1-metiletilamina, 6,37 g de ácido β -mercaptopropiónico y 12,4 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α -[(2-ciclopentil-1-metiletil)anilino]- α -(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 2,55 g.

10

Análisis para $C_{27}H_{24}N_2OS$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	67,07	66,77
H	7,95	8,05
N	9,20	9,26
S	10,53	10,55

15

EJEMPLO 12

20

3-(3,4-Xilil)tetrahydro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 185-188°C aproximadamente, a partir de 6,43 g de 3-piridilcarboxaldehido, 7,27 g de 3,4-dimetilanilina, 6,37 g de ácido β -mercaptopropiónico y 12,4 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α -(3,4-xililanilino)- α -(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 8,75 g.

25

Análisis calculado para $C_{17}H_{18}N_2OS$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	68,43	68,66
H	6,08	6,26
N	9,39	9,62
S	10,75	10,56

30

1

EJEMPLO 13

5

3-(4-Metiltiofenil) tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 164-166°C aproximadamente, a partir de 6,43 g de 3-piridilcarboxaldehido, 4-metiltioanilina (obtenida a partir de 10,54 g de hidrocloreuro de 4-metiltioanilina), 6,37 g de ácido β-mercaptopropiónico y 8,25 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α-[4-metiltiofenil)anilino]-α-(3-piridil)metiltio]propiónico). Peso: 5,72 g.

10

Análisis calculado para C₁₆H₁₆H₂OS₂:

15

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	60,76	60,68
H	5,06	5,18
N	8,86	8,64
S	20,25	20,34

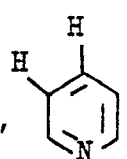
EJEMPLO 14

20

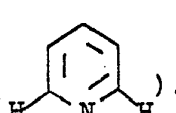
3-(2-Fluorfenil) tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 147-149°C aproximadamente, a partir de 6,43 g de 3-piridilcarboxaldehido, 6,67 g de 2-fluoranilina, 6,37 g de ácido β-mercaptopropiónico y 12,4 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Calentado a reflujo durante la noche. (Se forma el compuesto intermedio, ácido 3-[α-[(2-fluorfenil)anilino]-α-(3-piridil)metiltio] propiónico). Peso: 6,93 g.

25

RMN (CDCl₃/DMSO) (δ):

3,0 (s, -CH₂CH₂-), 6,2 (s, -C-N), 8,8 (m, ),

30

9,0 (m, ).

1

EJEMPLO 15

3-(4-Clorofenil)tetrahydro-5-metil-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona

5

10

15

20

25

30

Se agregan con agitación mecánica 3,05 g (0,01 moles) de 3-(4-clorofenil)tetrahydro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 supra, a 40 ml de tetrahydrofurano anhidro mantenido en atmósfera de nitrógeno y después se enfría a -75°C aproximadamente. A la solución fría se agregan, a lo largo de unos 15-20 minutos, 4,28 ml de una solución hexánica de n-butil-litio (2,4M en hexano) mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de -70°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante unos 30 minutos a una temperatura de -75°C aproximadamente y después se agregan gota a gota 5 ml de yoduro de metilo a lo largo de un periodo de unos 10-15 minutos. La mezcla producida en la reacción se agita durante la noche mientras se enfría en un baño de hielo seco y acetona, calentando gradualmente hasta unos 0°C por la mañana. Durante la noche precipita un sólido de color melocotón. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente y se agrega cloruro de metileno para formar una solución roja. Esta solución se concentra a vacío. El residuo así obtenido se redisuelve en cloruro de metileno y la solución se lava dos veces con agua salada fría y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El agente desecante se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío para dar un residuo. El residuo se recoge en acetato de etilo y se pasa a través de una capa de gel de sílice (400 ml). La solución en acetato de etilo así tratada se concentra a vacío y el aceite que queda se disuelve en cloruro de metileno, se

1 trata con carbón decolorante, se filtra y el filtrado se
concentra a sequedad a vacío. El residuo así obtenido se
disuelve en éter etílico y al enfriar cristaliza un sólido
que se separa por filtración. El sólido tiene un punto de
5 fusión de unos 128-130°C y pesa 1,1 g. El sólido se identi-
fica por análisis elemental como 3-(4-clorofenil)tetrahidro-
5-metil-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona.

Análisis calculado para $C_{16}H_{15}ClN_2OS$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
10 C	60,28	60,46
H	4,74	4,65
N	8,79	8,77
S	10,06	9,94

15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 15,
se prepara e identifica el siguiente compuesto adicional.

EJEMPLO 16

3-(4-Clorofenil)tetrahidro-5,5-dimetil-2-(3-piridil)-4H-
1,3-tiazin-4-ona, con un punto de fusión de 126-128°C aproxi-
madamente, a partir de 4 g de 3-(4-clorofenil)tetrahidro-5-
20 metil-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona (del Ejemplo 15),
8 ml de yoduro de metilo y 5,4 ml de una solución hexánica
2,4M de n-butil-litio. Peso: 2,60 g.

Análisis calculado para $C_{17}H_{17}ClN_2OS$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
25 C	61,34	61,15
H	5,15	4,95
N	8,42	8,47
S	9,63	9,53

30

EJEMPLO 17

3-(4-Clorofenil) tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-tiona

Se prepara una suspensión de 10 g (0,033 moles) de 3-(4-clorofenil) tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona (preparada en el Ejemplo 1, supra) en 30 ml de piridina seca y agitándola mecánicamente, se calienta la mezcla a unos 90°C para formar una solución. A la solución así formada, con continua agitación, se agregan poco a poco, a lo largo de unos 10-15 minutos, 1,78 g (0,008 moles) de pentasulfuro de fósforo. La solución adquiere un color naranja. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante la noche a una temperatura de unos 90°C. Se enfría la solución ahora roja y la piridina disolvente se evapora a vacío. El residuo oleoso viscoso se lava triturándolo con agua. Después el aceite se recoge en una mezcla de dimetilformamida y etanol, se decolora con carbón, se filtra y el etanol se evapora a vacío. La solución de dimetilformamida se vierte lentamente sobre agua fría, con lo que precipita un sólido naranja crudo. El sólido se extrae de la mezcla acuosa con acetato de etilo. El extracto se lava con una solución acuosa fría de cloruro sódico y la solución de acetato de etilo se concentra a vacío para dar un aceite rojo oscuro. El aceite se recoge en un volumen mínimo de acetato de etilo y se cromatografía en una columna de gel de sílice. Se obtiene un aceite viscoso rojo que se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter para dar un sólido amarillo con un punto de fusión de 115-117°C aproximadamente y un peso de 3,91 g. El producto se identifica por análisis elemental como 3-(4-clorofenil) tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-tiona.

1 Análisis calculado para $C_{15}H_{13}ClN_2S_2$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	56,15	56,10
H	4,08	4,22
5 N	8,73	8,58
S	19,99	19,94

10 La regulación del crecimiento acuático se practica agre-
gando los compuestos activos de 1-tia-3-aza-4-ona sustituida
de fórmula (VI) al agua que contiene las malas hierbas acuá-
ticas sumergidas o flotantes. Los compuestos pueden ser
aplicados al agua en forma de polvos finos, cuando están mez-
clados con un vehículo sólido pulverizado como bentonita,
tierra de Fuller, tierra de diatomeas o varios silicatos mi-
nerales, v.g. mica, talco, pirofilita y arcillas. Los com-
15 puestos también pueden mezclarse con agentes dispersantes
tensoactivos para formar concentrados y facilitar la disper-
sión en agua además de mejorar las propiedades de mojado
cuando se utilizan como pulverizaciones. Si se desea, los
compuestos pueden mezclarse con un vehículo sólido pulveriza-
20 do, junto con un agente dispersante tensoactivo, de manera
que pueda obtenerse un polvo mojable que puede ser aplicado
directamente o que puede ser sacudido con agua para formar
una dispersión acuosa para la aplicación en esa forma. Los
25 compuestos pueden ser disueltos en un aceite, por ejemplo un
aceite hidrocarbonado o hidrocarbonado clorado y la solución
oleosa del compuesto puede dispersarse en agua con ayuda de
un agente dispersante tensoactivo para formar una dispersión
acuosa pulverizable. Estos agentes dispersantes tensoactivos
30 pueden ser aniónicos, no iónicos o catiónicos. Estos agentes
tensoactivos son muy conocidos y remitimos a la patente esta-

1 dounidense n° 2.614.916, columnas 2-4, de Hoffman y col., pa-
para ejemplos detallados de los mismos. Los compuestos de fór-
mula (VI) también pueden ser aplicados por aerosol. Las solu-
5 ciones para el tratamiento en aerosol pueden prepararse disol-
viendo directamente el compuesto en el vehículo del aerosol,
que es un líquido a presión pero que es un gas a la temperatu-
ra ambiente (v.g. 20°C) y a la presión atmosférica; o bien,
la solución para aerosol puede ser preparada disolviendo pri-
mero el compuesto en un disolvente menos volátil y después
10 mezclando esta solución con el vehículo del aerosol líquido
muy volátil.

Se agrega una cantidad reguladora del crecimiento y no
herbicida de uno de los compuestos de fórmula (VI) al agua
que contiene las malas hierbas sumergidas y flotantes, de ma-
15 nera que se obtenga una concentración de aproximadamente 0,25
a 10 ppm de compuesto activo.

La concentración óptima de compuesto activo para cualquier
problema específico de control de malas hierbas acuáticas
varía con la temperatura, la especie a controlar y la forma
20 de la masa de agua a tratar. A temperaturas del agua más
altas, generalmente, para un grado dado de control, se requie-
re una cantidad de compuesto menor que la necesaria a tempera-
turas más bajas.

25 Cuando se contempla el tratamiento de corrientes móviles
con objeto de controlar la flora fija en las mismas, debe
tenerse especialmente en cuenta el hecho de que los compues-
tos pasarán sobre el área a tratar y que la concentración du-
rante el periodo de contacto depende del caudal del agua, de
30 la cantidad de producto químico añadido y del periodo de
adición.

1 El nuevo método de regulación del crecimiento acuático y las composiciones a utilizar en el mismo están ilustrados en los siguientes experimentos.

Prueba 1

5 Se utilizó el siguiente método de laboratorio para evaluar las propiedades reguladoras del crecimiento acuático de los compuestos aquí descritos, utilizados a una concentración de 10 ppm, contra una mala hierba acuática sumergida representativa.

10 Los compuestos de fórmula (VI) utilizados para este ensayo se formularon de la siguiente manera. En un vial de un solo uso de 12 ml se pesaron 20 mg de compuesto. Al vial que contenía el compuesto se agregaron 1 ml de acetona y 9 ml de una solución acuosa al 0,1 % de monooleato de polioxietilensorbitano (Tween 80). Para obtener la concentración de ensayo de 10 ppm, se agregaron 4,00 ml de esta solución de reserva a 785 ml de agua contenida en un envase de plástico. Los envases de plástico utilizados eran en forma de maceta, con un diámetro inferior de 9 cm, un diámetro superior de 11,5 cm y una altura de 13,5 cm.

15 Se prepararon para el ensayo unos segmentos terminales de elodea de Florida, Hydrilla verticillata (L.F.) (a la que nos referiremos en adelante como hidrila) de 10 cm de longitud y sin ramificaciones. Se colocaron tres de estos trozos en cada uno de los envases de plástico conteniendo 785 ml de agua a la que se había agregado el compuesto de ensayo formulado, junto con 3 ml de solución nutriente de Hoagland. También se colocaron tres trozos de 10 cm de hidrila en varias vasijas de control con agua. Al agua de cada vasija de control también se agregó una cantidad de disolvente igual a

20

25

30

1 la utilizada para formular el compuesto de ensayo para cada
vasija.

Después de un periodo de 2 a 3 semanas, se realizaron
las medidas para determinar la longitud total de cada planta.
5 Se obtiene el crecimiento total medio dividiendo la longitud
combinada total por el número de duplicados. Sustrayendo
10 cm de longitud total media, se obtiene el aumento medio
de crecimiento. Esta diferencia se divide por el aumento me-
dio de longitud de las plantas en los controles con disol-
10 vente (CD) y el cociente se multiplica por 100 para dar el
porcentaje de inhibición.

$$\frac{\text{Longitud combinada total de los duplicados}}{\text{Número de duplicados}} = \text{Longitud media}$$

Longitud media - 10 cm = aumento medio de crecimiento

$$15 \quad 1 - \frac{\text{Aumento medio del crecimiento}}{\text{Aumento medio del crecimiento CD}} \times 100 = \text{Inhibición, \%}$$

Los compuestos empleados en este experimento son identifi-
cados por el número del ejemplo preparativo antes descrito.

20 Los resultados de los ensayos, realizados a una concentra-
ción de 10 ppm de compuesto y observados al cabo de 3 semanas
se encuentran en la siguiente Tabla I. En la tabla, el núme-
ro de la columna 1 identifica al compuesto ensayado; la colum-
na 2 contiene el porcentaje de inhibición del crecimiento
25 observado en la hidrila.

30

1

TABLA I

Derivados de 1-tia-3-aza-4-ona sustituida

	<u>Compuesto</u>	<u>% aproximado de inhibición del crecimiento</u>
5	1	97
	2	95
	3	86
	4	88
	5	74
10	6	96
	7	94
	8	91
	9	86
	10	86
15	11	97
	12	91
	13	92
	14	94
	15	93
20	17	94

Prueba 2

Se repite el procedimiento general de la Prueba 1, de nuevo empleando Hydrilla verticillata (L.F.), utilizando varios compuestos de la misma fórmula (VI). Esta vez, se utilizaron unas concentraciones de ensayo de 1, 0,5 y 0,25 ppm.

Los compuestos a ensayar se formularon de la siguiente manera: en un vial de un solo uso de 12 ml se pesaron 20 mg de compuesto. Al vial conteniendo el compuesto se agregaron 1 ml de acetona y 9 ml de una solución acuosa al 0,1 % de monooleato de polioxietilensorbitano. Esta solución se denominó solu-

30

1 | ción madre A.

5 | La concentración de ensayo de 1 ppm se obtuvo como sigue:
Se diluyeron 4 ml de la solución madre A con 36 ml de una solución acuosa al 0,1 % de monooleato de polioxietilensorbitano para formar la solución de reserva B. Agregando 4 ml de la solución madre B a 785 ml de agua contenidos en las vasijas de plástico, se obtuvo una concentración del compuesto a ensayar de 1 ppm. Las vasijas de plástico eran idénticas a las empleadas para la Prueba 1.

10 | La concentración de 0,5 ppm del compuesto de ensayo se obtuvo como sigue: Se diluyeron 20 ml de la solución de reserva B con 20 ml de una solución acuosa al 0,1 % de monooleato de polioxietilensorbitano y esta solución se denominó solución madre C. Se agregaron 4 ml de la solución madre C a 785 ml de agua contenidos en vasijas de plástico para dar una concentración de 0,5 ppm.

15 | La concentración de 0,25 ppm del compuesto de ensayo se obtuvo como sigue: Se diluyeron 20 ml de la solución madre C con 20 ml de una solución acuosa al 0,1 % de monooleato de polioxietilensorbitano para formar la solución madre D. Se agregaron 4 ml de esta solución madre D a 785 ml de agua contenida en las vasijas de plástico para obtener una concentración del compuesto de ensayo de 0,25 ppm.

20 | Tres semanas después de la fecha de aplicación de los compuestos de ensayo, se realizaron medidas del crecimiento total de cada planta, como se ha descrito en la Prueba 1 y el porcentaje de inhibición observado se calculó utilizando las fórmulas indicadas en la Prueba 1 anterior. Los resultados se encuentran en la siguiente Tabla II. Los compuestos de
25 | ensayo están identificados por el número de los ejemplos pre-
30 |

1 parativos anteriores.

TABLA II

Derivados de 1-tia-3-aza-4-ona sustituida

5

% aproximado de inhibición del crecimiento a las concentraciones de ensayo indicadas

<u>Compuesto</u>	<u>1 ppm</u>	<u>0,5 ppm</u>	<u>0,25 ppm</u>
1	63	55	40.

10 Otra realización de esta invención es practicada aplicando al hábitat de los hongos patógenos para las plantas unas cantidades fungicidamente efectivas de uno o más de los compuestos de fórmula genérica V. Los compuestos se aplican en cantidades efectivas, que varían algo con la gravedad de la infección fúngica y con otros factores tales como el ambiente en el que se realiza el tratamiento.

15 Convenientemente las composiciones contienen, además del antifúngico 1-tia-3-aza-4-ona sustituida, uno o más aditivos como agua, compuestos polihidroxilados, destilados del petróleo y otros medios dispersantes, agentes dispersantes tenso-activos, emulgentes y sólidos inertes finamente divididos.

20 La concentración del antifúngico 1-tia-3-aza-4-ona sustituida en estas composiciones puede variar según se destine la composición a la aplicación directa a las plantas o se destine a ser posteriormente diluida con un vehículo inerte adicional, como agua, para producir la composición de tratamiento

25 final.

La mejor manera de formular las composiciones de tratamiento consiste en preparar concentrados líquidos o sólidos que posteriormente se diluyen hasta el grado deseado para uso.

30 Los concentrados líquidos emulsionables pueden ser preparados incorporando alrededor de 1 a 10 % en peso del ingrediente

1 activo y un agente emulsionable a un líquido orgánico no mis-
cible con agua adecuado. Estos concentrados pueden ser di-
luidos con agua para formar mezclas para pulverización en
5 para pulverización contienen, por lo tanto, el tóxico acti-
vo, el disolvente no miscible con agua, el agente emulsionan-
te y agua. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser de
los tipos no iónicos o iónicos, o mezclas de los mismos, e
incluyen los productos de condensación de óxidos de alquile-
10 no con fenoles y ácidos orgánicos, derivados de polioxietile-
no de ésteres de sorbitano, complejos de éter-alcoholes,
iónicos del tipo de arilalquilsulfonato y similares. Los lí-
quidos orgánicos no miscibles con agua adecuados a emplear
son los hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos,
15 hidrocarburos cicloalifáticos y mezclas de los mismos, tales
como los destilados de petróleo.

Las mezclas concentradas sólidas pueden prepararse incor-
porando alrededor de 10 a 50 % en peso de la 1-tia-3-aza-4-
ona sustituida a un vehículo sólido finamente dividido como
20 bentonita, tierra de Fuller, tierra de diatomeas, sílice hi-
dratada, sílice de diatomeas, mica expandida, talco, greda y
similares. Estos concentrados, si se desea, pueden ser for-
mulados para uso directo como composiciones de espolvoreo o
pueden ser diluidos con vehículos sólidos inertes adicionales
25 para producir polvos de espolvoreo que contienen alrededor
de 0,05 a 1 % en peso de la 1-tia-3-aza-4-ona sustituida. Al-
ternativamente, los agentes tensoactivos, es decir, los agen-
tes dispersantes y/o humectantes, pueden ser incorporados jun-
to con la 1-tia-3-aza-4-ona sustituida al vehículo sólido
30 para formar concentrados en polvo mojable cuya concentración

1 oscila aproximadamente entre 10 y 25 % en peso, que posterior-
mente pueden ser dispersados en agua o en otro vehículo hi-
droxilado para formar composiciones pulverizables. Los agen-
tes tensoactivos adecuados son los ácidos arilsulfónicos
5 condensados y sus sales sódicas, lignosulfato sódico, mezclas
de condensados de sulfonatos y óxidos, alquilaril-poliéter-
alcoholes, mezclas de sulfonatos/no iónicos, agentes humec-
tantes aniónicos y similares.

10 Además, la 1-tia-3-aza-4-ona sustituida tóxica puede ser
incorporada a soluciones, dispersiones sencillas, formula-
ciones en aerosol y otros medios adecuados para el tratamien-
to de la vegetación o para la aplicación al terreno.

15 La composición antifúngica se aplica a la superficie de
las plantas infectadas o susceptibles por cualquier método
conveniente tales como aspersión, espolvoreo, inmersión o
riego por inundación. Se considera preferible el método de
aspersión, especialmente cuando se trata de un gran número
de plantas, debido a la rapidez y uniformidad del tratamien-
to. En la aspersión, habitualmente es suficiente que las su-
20 perfcies infectadas o susceptibles queden totalmente mojadas
con la dispersión líquida empleada. Se han obtenido buenos
resultados empleando composiciones de aspersión ya se trate
de emulsiones o dispersiones acuosas de concentrados sólidos.

25 Cuando los hongos a controlar se encuentran en la tierra,
los compuestos antifúngicos pueden ser aplicados directamen-
te al terreno o pueden ser diluidos con diversos diluyentes
inertes sólidos o líquidos, como los descritos anteriormente
y después aplicados a la zona infestada por los hongos. En un
30 método de aplicación al terreno, la superficie de la tierra
se rocía con una dispersión o emulsión líquida del ingredien-

1 te activo. Se deja que la aplicación recubra superficialmente el terreno o bien se incorpora a la tierra por arado de disco, con azada o por otros métodos conocidos por los expertos en este campo. Otro método de aplicación consiste en
5 aplicar el ingrediente activo al terreno, en forma de dispersión o emulsión líquida, como riego por inundación. Así, para el control de los hongos de la tierra en un invernadero, la proporción de aplicación varía entre 5 y 200 ppm de ingrediente activo aproximadamente. Cuando se utiliza una
10 sal de adición de ácido de una 1-tia-3-aza-4-ona básica, la proporción de aplicación depende, naturalmente, de la cantidad de base realmente presente. Las sales propiamente dichas se emplean principalmente por su facilidad de manipulación y formulación.

15 También se ha hallado que los compuestos fungicidamente activos de fórmula (V) son eficaces cuando se utilizan como baño de remojo de las semillas antes de sembrarlas. Así, cuando se aplica un compuesto fungicida en forma de baño de las
20 semillas, se prepara una formulación de remojo que contiene el compuesto fungicida, junto con otros excipientes tales como una mezcla de etanol-acetona, monooleato de polioxietilensorbitano y similares. Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (V) para remojar las semillas, se ha conseguido un control satisfactorio para una proporción de aplicación comprendida entre 50 y 400 ppm aproximadamente de la 1-tia-3-aza-4-ona sustituida fungicida. Las semillas se dejan en reposo en
25 la formulación durante un periodo de hasta unas 4 horas. Después se sacan las semillas y se siembran.

30 El uso de los compuestos de fórmula (V) y de sus sales de adición de ácido como agentes fungicidas para las plantas

1 está ilustrado por el siguiente procedimiento.

Prueba 3

5 La eficacia de los compuestos de fórmula (V) contra los organismos causantes de cuatro enfermedades fúngicas del trigo ha sido determinada en invernadero por aplicación a las hojas y al terreno de los compuestos de ensayo, de acuerdo con el siguiente procedimiento.

10 En unas macetas de plástico redondas, de 6,25 cm de diámetro, que contienen tierra cubierta de arena, se siembra trigo de la variedad Monon. Se preparan dos macetas para cada enfermedad, junto con cuatro macetas de control por enfermedad, por un total de 24 macetas. Cuando las plantitas tienen una altura de unas 4-5" (10-12,5 cm), es decir, al cabo de unos 5-7 días después de la siembra, según la época del año en que se realiza en ensayo, las plantas de cada una de las dos macetas experimentales se rocían con un compuesto de ensayo sencillamente formulado (proporción de aplicación 400 ppm de ingrediente activo), mientras que la tierra de otras dos macetas se inunda con 10 ml por maceta del mismo compuesto del ensayo formulado (proporción de aplicación 12,32 kg/Ha). Este procedimiento se repite para cada compuesto de ensayo formulado, empleando dos macetas por cada compuesto de ensayo para la aplicación por aspersión y dos macetas para la aplicación por inundación de la tierra, para cada enfermedad. Como controles en cada ensayo de la enfermedad, las plantas de dos macetas de control se rocían con la solución de emulgente y disolvente diluída con agua y la tierra de dos macetas más de control se inunda con la solución de emulgente y disolvente diluída con agua, por un total de 4 macetas de control para cada enfermedad.

15

20

25

30

1 Dentro de las 24 horas siguientes a la aplicación de
los compuestos de ensayo formulados y de la solución de agen-
te tensoactivo y disolvente como se ha descrito, todas las
macetas se introducen en el invernadero y se inoculan respec-
5 tivamente con los conidios de los organismos experimentales.
Después se observan las plantas al cabo de 4-8 días después
de la transferencia al invernadero para determinar la apari-
ción de síntomas de las enfermedades y se registra la puntua-
ción asignada a la enfermedad.

10 Las puntuaciones de las enfermedades son las siguientes:

1 - Intensa

2 - Moderadamente intensa

3 - Moderada

4 - Ligera

15

5 - No hay enfermedad (control 100 %).

Los organismos experimentales fueron los siguientes:

Mancha de la hoja causada por helmintosporios (H)

(Helminthosporium sativum)

Roya de la hoja (RH)

20

(Puccinia recondita tritici)

Mildíu pulverulento (MP)

(Erysiphe graminis tritici)

Pústulas de la hoja causadas por Septoria (S)

(Septoria tritici).

25

Los resultados se encuentran en la Tabla III dada a con-
tinuación, estando identificados los compuestos por los nú-
meros de sus ejemplos preparativos.

30



TABLA VIII

Puntuaciones de control de la enfermedad

Compuesto	Aplicación foliar					Inundación de la tierra				
	Proporción de aplicación, ppm	MP	RH	H	S	Proporción de aplicación, kg/Ha	MP	RH	H	S
7	400	3	1	5	4	12,32	5	3	1	5
9	400	4	1	3	4	12,32	5	3	1	5
10	400	5	1	1	1	12,32	5	1	1	4
16	400	4	4	5	4	12,32	5	5	1	4
17	400	5	1	4	4	12,32	5	1	1	1
Control	0	1	1	1	1	0,0	1	1	1	1

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA VIII

Puntuaciones de control de la enfermedad

5

Compuesto	Aplicación foliar					Inun	
	Proporción de aplicación, ppm	MP	RH	H	S	Proporción de aplicación, kg/Ha	
7	400	3	1	5	4	12,32	
9	400	4	1	3	4	12,32	
10	400	5	1	1	1	12,32	
10	16	400	4	4	5	4	12,32
	17	400	5	1	4	4	12,32
Control	0	1	1	1	1	0,0	

15

20

25

30

TABLA VIII

s de control de la enfermedad

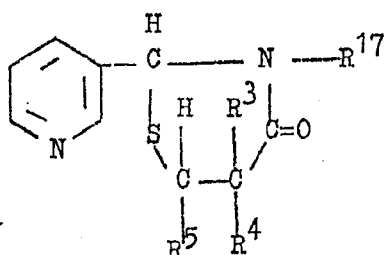
<u>S</u>	<u>Inundación de la tierra</u>				
	<u>Proporción de aplicación, kg/Ha</u>	<u>MP</u>	<u>RH</u>	<u>H</u>	<u>S</u>
4	12,32	5	3	1	5
4	12,32	5	3	1	5
1	12,32	5	1	1	4
4	12,32	5	5	1	4
4	12,32	5	1	1	1
1	0,0	1	1	1	1

1 Los resultados obtenidos en los experimentos descritos
y registrados anteriormente ponen de manifiesto que los nue-
vos derivados sustituidos de 1-tia-3-aza-4-ona de fórmula
(VIII) aquí descritos son eficaces en los métodos descritos
5 y reivindicados de regulación del crecimiento de las plantas
acuáticas sumergidas y flotantes, de protección de las plan-
tas contra los hongos fitopatógenos y de regulación del cre-
cimiento de las plantas terrestres como trigo y cebada.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de compuestos de
tiazinona de fórmula:



(VIII)

15 donde

R³ es hidrógeno o metilo;

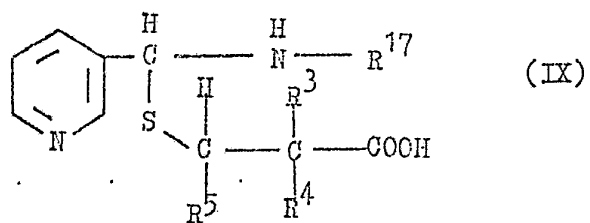
20 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno o metilo y

R¹⁷ es alquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₅-C₆, (cicloalquil-
25 C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₃), halofenilo, trifluormetilfe-
nilo, halobencilo, haloanililo, metoxifenilo, xililo,
tolilo o metiltiofenilo;

cuyo procedimiento se caracteriza por: .

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5 donde R^3 , R^4 , R^5 y R^{17} son los definidos anteriormente, con un agente ciclante,

b) opcionalmente, hacer reaccionar los compuestos de fórmula VIII procedentes de la etapa a) donde R^3 o R^4 es hidrógeno o donde R^3 es metilo y R^4 es alquilo C_1-C_6 y R^5 es hidrógeno, con un agente alquilante para formar los compuestos de fórmula (VIII) donde o bien R^3 es metilo o R^4 es alquilo C_1-C_6 o cuando R^3 es metilo y R^4 es alquilo C_1-C_6 , entonces R^5 es metilo,

10
15 c) y, si se desea, hacer reaccionar los compuestos de fórmula (VIII) con P_2S_5 para formar los compuestos donde X es azufre.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se efectúa la etapa b).

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se efectúa la etapa c).

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto (VIII) es 3-(4-clorobencil)tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, el compuesto (IX) es el ácido 3-[α -(4-clorobencilanilino)- α -(3-piridil)metiltio] propiónico y el agente ciclante es N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

25
30 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto (VIII) es 3-(2-ciclopentil-1-metiletil)tetrahidro-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, el compuesto (IX) es el ácido 3-[α -(2-ciclopentil-1-metiletilanilino)- α

1 (3-piridil)metiltio]propiónico y el agente ciclante es N,N'-
díciclohexilcarbodiimida.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto (VIII) es 3-(3,4-xilil)tetrahidro-2-(3-
piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, el compuesto (IX) es el ácido
3-[α -(3,4-xililanilino)- α -(3-piridil)metiltio] propiónico
y el agente ciclante es N,N'-díciclohexilcarbodiimida.

10 7. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el compuesto (VIII) es 3-(4-clorofenil)tetrahidro-5-
metil-2-(3-piridil)-4H-1,3-tiazin-4-ona, y la etapa de alqui-
lación se efectúa con n-butil-litio y yoduro de metilo.

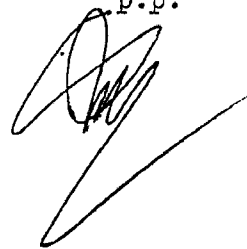
8. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE TIAZINONA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas
mecanografiadas.

Madrid, 16 octubre 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30