

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 025**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A01N 43/653 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2004** **E 04763137 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 1663997**

54 Título: **1H-azolil-metil-amidas, procedimiento para su obtención y utilización de las mismas como inhibidores de nitrificación**

30 Prioridad:

18.09.2003 DE 10343277

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.03.2013

73 Titular/es:

**SKW STICKSTOFFWERKE PIESTERITZ GMBH
(100.0%)**

**MOLLENSDORFER STRASSE 13
06886 LUTHERSTADT WITTENBERG, DE**

72 Inventor/es:

**RADICS, UTE;
NICLAS, HANS-JOACHIM;
MICHEL, HANS-JÜRGEN y
WOZNIAK, HARTMUT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 397 025 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

1H-azolil-metil-amidas, procedimiento para su obtención y utilización de las mismas como inhibidores de nitrificación

- 5 La presente invención se refiere a N-(1H-azolil-metil)amidas, a un procedimiento para su obtención, a composiciones de fertilizantes (abonos), que las contienen, así como a su utilización para inhibir o regular la nitrificación.

El empleo de abonos nitrogenados, que contienen inhibidores de nitrificación (a continuación llamados inhibidores de nitrificación), es especialmente ventajoso porque la nitrificación que en general transcurre con rapidez, es decir, la transformación microbiana del nitrógeno de las amidas y amonio en nitrógeno de nitrato, se ralentiza por la presencia de semejantes sustancias que actúan de este modo. Regulando de este modo la formación de nitratos en el suelo se evita que dicha formación de nitrato sea intensa y, por lo tanto, se evita la acumulación de nitratos. La represión resultante del exceso de nitratos en el suelo, que se produciría de otro modo, conserva el nitrógeno del fertilizante en forma de iones amonio, con lo cual se favorece una mayor eficacia fertilizante y al mismo tiempo produce una carga ecológica notablemente reducida en el contexto del abonado nitrogenado.

Ya es sabido que, a diferencia del amonio, el nitrato se absorbe extremadamente mal en el suelo y por consiguiente es objeto de lixiviación o de desplazamiento hacia las capas más profundas del suelo. Por otro lado, la desnitrificación, que se inicia con mayor intensidad como resultado de la acumulación de nitratos en el suelo, se traduce en pérdidas de nitrógeno gaseoso, emitiéndose además del nitrógeno molecular los óxidos de nitrógeno, por ejemplo el monóxido de nitrógeno o el gas hilarante, que contribuyen a la acidificación del suelo o que son conocidos como gases que alteran el clima.

Con la inhibición o la regulación de la nitrificación se contrarresta al mismo tiempo el aumento de la concentración de nitratos en las aguas freáticas.

La ventaja económica de los abonos nitrogenados provistos de inhibidores de nitrificación estriba precisamente en la reducción de las pérdidas potenciales descritas, que se traduce entre otros en una mayor eficacia nutriente de estos fertilizantes. Para subrayarlo cabe mencionar que las pérdidas de N de los abonos nitrogenados convencionales en condiciones desfavorables pueden situarse en cantidades del orden del 40 % o incluso mayores.

Como inhibidores eficaces de nitrificación se han propuesto entre otros los compuestos heterocíclicos nitrogenados, pertenecientes a los grupos de los 1H-pirazoles y los 1,2,4-triazoles, descritos p.ej. en US 3,635,690, US 4,969,946, US 4,523,940, EP-A 166420, publicación de patente JP-71-04135, US 3,697,244.

Un inconveniente importante de los derivados de pirazol, que por lo general tienen un efecto muy bueno de inhibición de la nitrificación, consiste en su volatilidad relativamente elevada o en especial en el caso de los compuestos sustituidos sobre el átomo de nitrógeno 1-N en su propensión a la hidrólisis, a raíz de la cual se forman derivados que ciertamente siguen siendo activos, pero que también son volátiles. Por estos motivos no es viable sin más su utilización en fertilizantes sólidos, en especial en combinación con la urea. Para superar este inconveniente se han propuesto modificaciones químicas de pirazoles base no sustituidos en la posición 1-N (publicación de patente DE-27 45 833, EP-A 508 191, DD 292 232, publicación de patente DE-40 18 395, EP-A 160 804, publicación de patente DE-37 04 359, SU 1 470 737, publicación de patente DE-44 46 194, EP-A 808 297). Pero la disminución de la volatilidad, consecuencia de la derivatización, suele llevar asociada también una disminución de la eficacia del efecto inhibidor de la nitrificación. Además, estos procedimientos conllevan un coste adicional debido a un mayor número de pasos de síntesis, que inevitablemente se traducen en mayores costes económicos, de modo que su utilización deja de tener sentido en términos económicos.

Otras soluciones para reducir la volatilidad de los pirazoles inhibidores de la nitrificación consisten en aprovechar el principio de por sí conocido de la formación de sales con ácidos (EP-A 529 473, WO 98/05 607, publicación de patente DE-40 18 395).

Ni los ácidos inorgánicos de los pirazoles base antinitrificantes ni los pirazoles de acción antinitrificante, que llevan grupos hidrófilos en el nitrógeno 1-N son totalmente satisfactorios como inhibidores de nitrificación porque tienen una estabilidad a la hidrólisis demasiado pequeña, con lo cual se reduce el período de su efecto en el suelo y su estabilidad al almacenaje. Esto afecta p.ej. a los N-glioxilpirazoles (DE-A 3704359) o N-hidroximetilpirazoles (SU-A 1 470 737). Con la introducción de grupos lipófilos de diversas índoles en la posición 1-N (publicación de patente DE-101 17821 A1, publicación de patente DE-101 35423 A 1) puede solucionarse el problema de la propensión a la hidrólisis de estos derivados de pirazol, pero estos inhibidores de nitrificación no tienen una eficacia suficientemente duradera cuando sus concentraciones son bajas. Otro inconveniente consiste en los procesos de obtención laboriosos de estas sustancias activas.

Las (1H-azolil-metil)amidas se han publicado en la base de datos llamada Database Chemcats Chemical Abstracts, XP002307753, EP-A-1 342412, DE 2648008 A, EP-A-O 012 216, EP-A-O 006 542, DE 27 42 583 A, SU 666174 A, y Katritzky y col., Tetrahedron 46(2), 633-40, 1990.

Es objeto de la presente invención desarrollar sustancias activas para la inhibición o para la regulación de la nitrificación del nitrógeno amónico, que por su volatilidad reducida y su estabilidad a la hidrólisis permitan realizar todos los procedimientos de aplicación y también permitan todas las posibilidades de incorporación o de aplicación a fertilizantes nitrogenados inorgánicos y además tengan un efecto residual excelente y con independencia de ello permitan también la aplicación a fertilizantes orgánicos. Estas sustancias activas deberían poder obtenerse al mismo tiempo por una síntesis sin complicaciones y conveniente en términos económicos.

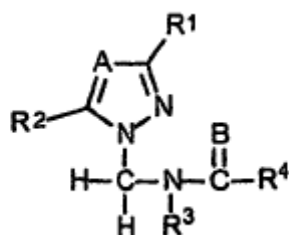
Este objetivo se alcanza con las N-(1H-azolil-metil)amidas que se ajustan a la fórmula I.

En efecto, se ha puesto de manifiesto que estos compuestos, aparte de su excelente efecto inhibidor de la nitrificación, tienen la ventaja extraordinaria de una tendencia muy reducida a la hidrólisis, con lo cual están prácticamente descartadas las pérdidas de sustancia activa en caso de aplicación en superficie, pero también en caso de almacenado de mezclas de fertilizante-sustancia activa. A diferencia de los derivados de azol ya conocidos, la ventaja especial de los compuestos de la presente invención consiste en que no solo pueden combinarse sin problemas con muchos fertilizantes nitrogenados "que contienen nitratos", por ejemplo el nitrosulfato amónico, y fertilizantes de reacción ácida, por ejemplo el sulfato amónico, sin que tengan que convertirse previamente en sales, para evitar las pérdidas de sustancia activa resultantes de la volatilidad, sino que en virtud de las propiedades descritas pueden formularse con fertilizantes de base urea de un modo especialmente libre de pérdidas. Esto es tanto más digno de mención, cuando se sabe que la urea siempre va acompañada de pequeñas cantidades de amoníaco libre, que desplaza los derivados de azol, que son ligeramente básicos, de su unión con la urea, que es imprescindible para poder desplegar su acción, y, de este modo conduce a concentraciones de inhibidor de nitrificación inferiores a las críticas, que ya no garantizan la inhibición suficiente de la nitrificación.

Además, por su carácter lipófilo y por lo tanto hidrófobo, las 1H-azolil-metil-amidas de la invención son muy apropiadas para la aplicación sobre la superficie de los fertilizantes.

De modo sorprendente, la acción antinitrificante de las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención se despliega plenamente incluso cuando las concentraciones de sustancia activa son muy bajas, lo cual no era previsible. Por este motivo, por ejemplo los derivados de alquil-1H-1-pirazolilmetanamina (DE 19 82 2340 A1) tienen que utilizarse normalmente en una cantidad aplicada doble que las N-(1H-azolilmetil)amidas de la presente invención para conseguir el mismo efecto inhibidor de la nitrificación.

Las N-(1H-azolilmetil)amidas empleadas según la invención como compuestos para inhibir o regular la nitrificación se ajustan a la fórmula general (I)



en la que:

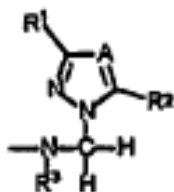
A es CH, C-halógeno, C-alquilo C₁-C₄ o C-cicloalquilo C₃-C₈ o N;

R¹ y R² con independencia entre sí significan H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈;

R³ significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ o arilo C₆-C₁₀ o H;

R⁴ significa alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo formado por grupos alquilo C₁-C₄ y arilo C₆-C₁₀, los restos arilo de R⁴ pueden estar eventualmente sustituidos, una o varias veces, por (alquil C₁-C₄)-sulfonilo, alcoxi C₁-C₄, acilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo o carboxi-alquilo C₁-C₅, o significa NHR³;

o significa



en la que R^1 , R^2 , R^3 y A tienen los significados definidos previamente;
o en la que R^3 y R^4 juntos pueden formar un puente etileno para el oxígeno o para el azufre.

La invención se refiere además a un procedimiento para la obtención de las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención, que se define en las reivindicaciones 4 y 9, a la utilización de las N-(1H-azolil-metil)amidas definida en la reivindicación 12 y a las composiciones, que contienen estas N-(1H-azolil-metil)amidas, que se definen en la reivindicación 13.

Otras formas de ejecución ventajosas y/o preferidas de la invención son objetos de reivindicaciones secundarias.

R^1 es con preferencia un resto metilo y A es CCH_3 o bien R^1 es metilo y A es CH o CCl, y además con independencia de lo anterior en otra forma preferida de ejecución R^2 es con preferencia H.

El término "alquilo" indica aquí, y también en combinación con otros grupos cualesquiera, en especial (a menos que se defina de otro modo) un grupo alquilo, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, p.ej. un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, amilo, isoamilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o n-octilo. Para evitar las redundancias innecesarias y para simplificar se empleará solamente el término "grupo alquilo" o "grupo cicloalquilo", etc., pero en cada caso se da por supuesto que están incluidos también los grupos insaturados correspondientes. Los expertos ya saben que los grupos alquenoilo o alquinoilo han de tener por lo menos 2 átomos de carbono y los grupos hidrocarburo cíclico han de tener por lo menos 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo, alquenoilo o alquinoilo provistos del correspondiente número de átomos de carbono pueden ser lineales o ramificados y tener una o varias insaturaciones.

El término "arilo" indica un grupo cíclico aromático o bien ramificado, que tiene uno o varios anillos, y que está formado por una estructura que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Obviamente, en el caso de estar presentes varios anillos, uno de ellos o varios podrán estar total o parcialmente hidrogenados (un ejemplo de ello es el grupo 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo).

El término "arilalquilo" indica grupos, que según la definición anterior incluyen no solo grupos arilo, sino también alquilo y/o cicloalquilo (que se definen a continuación), p.ej. un grupo bencilo. Para evitar redundancias innecesarias, el término "arilalquilo" incluye también al término "alquilario".

El término "cicloalquilo" indica un grupo saturado cíclico, eventualmente ramificado, que tiene uno o varios anillos que forman una estructura, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

El término "halógeno" abarca siempre al flúor, cloro, bromo e yodo.

Son ejemplos de grupos alcoxi o alquiloxi los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o tert-butoxi.

Son ejemplos de grupos acilo los grupos acetilo, propionilo o butirilo o carboxibutilo. Son ejemplos de grupos carboxialquilo los grupos son carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo.

Otro objeto de la presente invención es la utilización de las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención para inhibir o regular la nitrificación, pudiendo combinarse los compuestos propuestos según la invención de modo ya conocido como inhibidores de nitrificación con fertilizantes sólidos que contienen grupos amonio y/o amida. Como abonos nitrogenados se emplean con preferencia las sales amónicas, p.ej. el nitrato amónico cálcico, nitrosulfato amónico, nitrato amónico, sulfato amónico o la urea. También es posible utilizar las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención en combinación con fertilizantes orgánicos líquidos. Las cantidades a aplicar que son suficientes para el uso práctico se sitúan entre el 0,01 y el 10,0 % en peso, p.ej. del 0,1 al 5,0 por ciento en peso, en especial del 0,1 al 3,0 por ciento en peso, porcentajes referidos al contenido de nitrógeno reducido del fertilizante, es decir, al nitrógeno de los grupos amonio y carbamida. Obviamente, las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención pueden utilizarse eventualmente en combinación con otros inhibidores de nitrificación habituales. Las formulaciones, soluciones y concentrados de sustancias activas, que contienen las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención, son otro objeto de la inven-

ción.

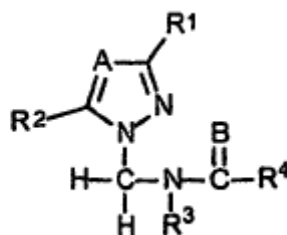
El modo de combinar los inhibidores de nitrificación propuestos según la invención con los fertilizantes no está sujeto a ninguna limitación especial. Son apropiados todos los procedimientos ya conocidos del estado de la técnica. Las N-(1H-azolil-metil)amidas pueden aplicarse con preferencia solas o mezcladas con otros aditivos, en forma de solución o junto con un agente acondicionante apropiado, por ejemplo un agente acondicionante parafínico de acción hidrófoba, sobre la superficie de los granulados de los fertilizantes, pudiendo eliminarse el disolvente (con preferencia un disolvente aprótico, p.ej. ésteres, aceites, cetonas, éteres, etc.) p.ej. por secado.

Como alternativa, las N-(1H-azolil-metil)amidas solas o mezcladas con otros aditivos pueden incorporarse en forma de distribución homogénea a la masa fundida o a la suspensión del fertilizante durante el proceso del moldeo, p.ej. durante la fabricación del granulado. Los compuestos de la invención se añaden a los fertilizantes líquidos y orgánicos con preferencia en forma de una formulación apropiada.

Está claro que para la formulación pueden utilizarse los auxiliares, vehículos y cargas de relleno que los expertos ya conocen, o una combinación de estos materiales o también compuestos tensioactivos, p.ej. agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes o generadores de suspensiones. Los procedimientos de formulación en cuestión se ajustan al estado de la técnica y los expertos ya los conocen.

Los compuestos de la invención se caracterizan por su carácter lipófilo y por unas propiedades antinitrificantes excelentes, incluso cuando se aplican en pequeñas cantidades. La introducción del resto $-C(B)R^4$ se traduce en un incremento notable de la estabilidad de los compuestos a la hidrólisis y en una intensificación de su acción antinitrificante. Debido a estas propiedades, las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención son apropiadas en especial para la aplicación sobre la superficie de los granulados de fertilizante.

Otro objeto de la presente invención son las N-(1H-azolil-metil)amidas de la fórmula general (I)



en la que:

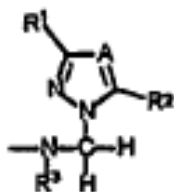
A es CH, C-halógeno, C-alquilo C₁-C₄ o C-cicloalquilo C₃-C₈ o N;

R¹ y R² con independencia entre sí significan H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈;

R³ significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ o arilo C₆-C₁₀ o H;

R⁴ significa alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo formado por grupos alquilo C₁-C₄ y arilo C₆-C₁₀,

los restos arilo de R⁴ pueden estar eventualmente sustituidos, una o varias veces, por (alquil C₁-C₄)-sulfonilo, alcoxi C₁-C₄, acilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo o carboxi-alquilo C₁-C₅, o significa NHR³; o significa



en la que R¹, R², R³ y A tienen los significados definidos previamente;

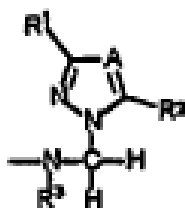
o en la que R³ y R⁴ juntos pueden formar un puente etileno

y B significa oxígeno o azufre;

A no puede ser N, cuando R¹, R², R³ son H y R⁴ significa al mismo tiempo fenilo o -CH=CH-fenilo,

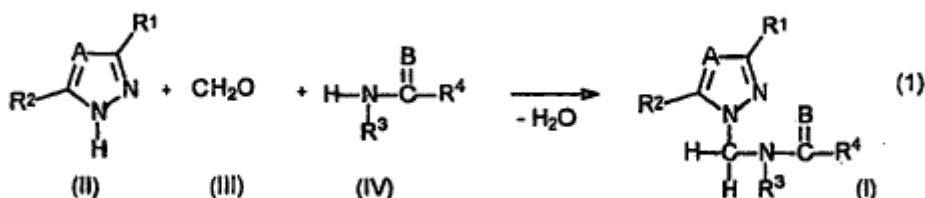
A no puede ser CH, cuando R¹ es metilo, R² y R³ son H, B es azufre y

R⁴ significa



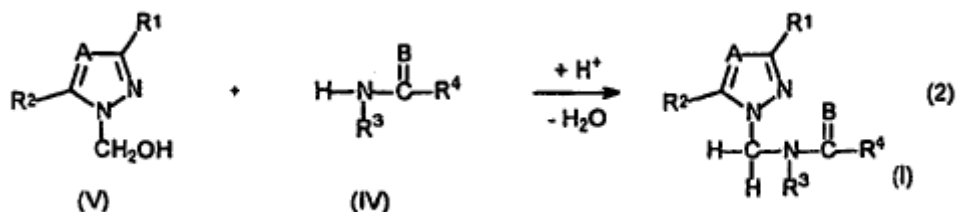
y A no puede ser N, cuando R^1 , R^2 significan metilo, R^3 significa H, B significa O y R^4 significa al mismo tiempo fenilo sustituido por halógeno.

- 5 Los restos alquilo de C_1 a C_4 de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden ser lineales o ramificados o constituir un resto ciclopropilo o ciclobutilo. R^1 significa con preferencia un resto metilo y A significa CCH_3 o R^1 significa metilo y A significa CH o CCl. Las N-(1H-azolil-metil)amidas (I) propuestas según la invención (en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A y B tienen los significados definidos previamente) pueden obtenerse por una simple reacción de tres componentes con arreglo a la ecuación general (1). Para ello se mezclan íntimamente los reactivos azol II, formaldehído III (p.ej. el paraformaldehído) y la amida IV (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A y B tienen los significados definidos previamente) p.ej. en una proporción molar de 1:1:1 a 2,5:3:1 y se calientan p.ej. entre 100 y 200°C, con preferencia entre 120 y 145°C, p.ej. de 15 a 75 minutos, p.ej. incluso sin disolvente, formando una masa fundida.



- 15 La reacción de la ecuación general (1) puede realizarse también en sistemas acuosos, añadiendo eventualmente solubilizantes, por ejemplo alcoholes, por ejemplo metanol o etanol o incluso acetonitrilo, empleando una solución acuosa de formaldehído. La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo a una temperatura entre 40 y 110°C, empleando como disolvente por ejemplo agua y con una proporción molar entre el azol II y el formaldehído y la amida IV por ejemplo entre 1:1:1 y 2,5:3:1.

- Las N-(1H-azolil-metil)amidas (I) (en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A y B tienen los significados definidos previamente) pueden obtenerse también haciendo reaccionar los correspondientes hidroximetil-azoles (V) (en los que R^1 , R^2 y A tienen los significados definidos previamente) con las amidas (IV) (en las que R^3 , R^4 y B tienen los significados definidos previamente) con arreglo a la ecuación general (2), pudiendo hacerse reaccionar el hidroximetil-azol (V) en cuestión con la amida (IV) p.ej. en una proporción molar de 1:1,0 a 1:2,0, añadiendo eventualmente p.ej. del 0,2 al 10 % en peso de un ácido apropiado, con preferencia de un intercambiador iónico ácido, en un disolvente orgánico elegido entre el grupo de los hidrocarburos aromáticos (p.ej. tolueno), el grupo de los hidrocarburos halogenados (p.ej. el cloruro de metileno) y el grupo de los hidrocarburos perfluorados (p.ej. el perfluoroctano (PF5080)) o sin disolvente, a una temperatura situada p.ej. entre 40 y 160°C, con separación del agua producida durante la reacción.



- Los hidroximetil-azoles (V) y su obtención se conocen por la bibliografía técnica (J. Hüttel, Chem. Ber. 85, 820, 1952; publicaciones de patente DE 28 35 158, DE 199 13 475; L. Maier, Phosphorus Sulfur 33, 41, 1987).

Los productos de reacción se presentan en forma de sustancias cristalinas. Durante la síntesis de los compuestos de la invención con arreglo a las ecuaciones (1) y (2) no se toma en consideración la aparición de los isómeros

respecto a las posiciones de los sustituyentes R^1 y R^2 , pero en algunos casos se observan intervalos de fusión más amplios. Si se desea, se pueden separar los isómeros en cuestión aplicando los procedimientos habituales, que los expertos ya conocen.

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, pero no la limitan.

Ejemplos

Síntesis de las de N-(1H-azolil-metil)amidas (I)

10

Variante A

Método general de síntesis

- 15 Se mezclan íntimamente 0,25 moles del azol (II), 0,25 moles del paraformaldehído y 0,25 moles de la amida (IV). Se calientan cuidadosamente a 140°C y se agita la masa fundida transparente a esta temperatura durante un tiempo de 15 a 75 minutos. Se deja solidificar la mezcla reaccionante y se recrystaliza por ejemplo en acetato de etilo o en agua. Eventualmente tendrá que lavarse el producto en bruto con una solución de bisulfito, con el fin de eliminar el exceso de formaldehído.

20

Variante B

Método general de síntesis

- 25 De modo similar a la variante A, pero lavando con hexano el aceite resultante de la recrystalización, con el fin de eliminar el exceso de amida.

Variante C

- 30 Método general de síntesis

Se depositan en un matraz 0,25 moles del azol (II) disueltos en 20 ml de metanol y se les añaden por goteo 0,1 moles de una solución acuosa de formaldehído al 37 %. Se sigue agitando durante media hora y se añaden por goteo 0,125 moles de la amida (IV), disuelta en 30-50 ml de agua. Se mantiene en ebullición a reflujo durante un tiempo de dos a ocho horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por cromatografía de capa fina. Se deja enfriar la mezcla reaccionante, se evapora el disolvente con vacío y se recrystaliza el residuo resultante en agua.

35

Variante D

40

Método general de síntesis

De modo similar a la variante C, pero ahora se emplea agua como disolvente.

- 45 Variante E

Método general de síntesis

- 50 Se mezclan 0,01 moles del hidroximetil-azol (V) y 0,01 moles de la amida (IV) con 5 ml de perfluorooctano (PF5080) y se les añaden 0,1 g de intercambiador iónico ácido (DOWEX 50) y 2,5 g de tamices moleculares de 3Å. Se mantiene en ebullición a reflujo durante una hora. Se separa por decantación el perfluorooctano y se recoge el residuo de la reacción en 100 ml de cloroformo. Se separan por filtración los tamices moleculares y el intercambiador iónico. Se seca con sulfato magnésico la solución clorofórmica, se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Eventualmente se puede recrystalizar.

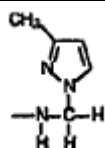
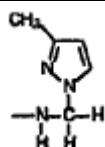
55

Las sustancias recogidas en la tabla 1 se obtienen por las anteriores variantes de síntesis. Las estructuras se verifican por espectroscopía IR, RMN y por análisis elemental.

Tabla 1: N-(1H-azolil-metil)amidas de la fórmula (I)

60

n°	A	B	R^1	R^2	R^3	R^4	rend. (%)	p.f. (°C)	varian- te	análisis elemental		
										C	H	N
1	N	O	H	H	H	Ph	73	163-5 ²		-	-	-

2	CCI	O	CH ₃	H	H	Ph	82	104-112	A	calc. hallado	57,7 57,9	4,84 4,75	16,8 16,7
3	CCI	O	CH ₃	H	H	CH ₃	37	95-110	A	calc. hallado	44,8 44,6	5,37 5,10	22,4 22,5
4	CH	O	CH ₃	H	H	Ph	44	94-104	B	calc. hallado	67,0 67,1	6,09 5,87	19,5 19,0
5	N	S	H	H	H	NH ₂	49	170-72	C	calc. hallado	30,6 30,3	4,49 4,61	44,0 43,7
6	N	O	H	H	H	NH ₂	42	228-31	A	calc. hallado	34,0 34,4	5,00 4,45	49,6 49,4
7	CCI	O	CH ₃	H	H	NH ₂	65	157-60	E	calc. hallado	38,2 37,9	4,80 4,89	29,7 29,8
8	CCI	S	CH ₃	H	H	NH ₂	41	179-81	C	calc. hallado	35,2 35,7	4,43 4,56	27,4 27,1
9	CH	O	CH ₃	H	H		55	170-76	C	calc. hallado	53,2 52,9	6,50 6,27	33,8 33,6
10	CH	S	CH ₃	H	H		81	168-70 ³	D	calc. hallado	50,0 50,1	6,10 6,28	31,8 31,8
11	CH	S	H	H		CH ₂ -CH ₂	66	187-91	C	calc. hallado	53,8 54,1	6,25 6,40	28,9 28,6

¹ La aparición de isómeros con respecto a las posiciones de los sustituyentes R¹ y R² se pone de manifiesto ocasionalmente en intervalos de fusión algo más amplios. Si se desea, se pueden separar los isómeros en cuestión mediante los procedimientos habituales, que los expertos ya conocen.

² A.R. Katritzky y col., Tetrahedron 46, 633, 1990

³ SU 666174

Determinación del efecto inhibitor de la nitrificación

- La comprobación de las N-(1H-azolil-metil)amidas de la invención se realiza en las concentraciones indicadas en la tabla 2. Se determina el efecto inhibitor de la nitrificación de manera que 100 g de suelo secado al aire se ajustan al 50 % de su capacidad máxima de agua. Para ello se añaden en cada caso 10 mg de N de urea y la cantidad de sustancia activa indicada en una distribución lo más homogénea posible. A continuación se guardan los tiestos así preparados en un recinto climatizado y oscuro a 20°C y en condiciones estandarizadas. A partir de la determinación de la conversión del N amónico en nitrógeno de nitrato en función del tiempo con respecto a la variante sin inhibitor se determina la inhibición porcentual en el día X. El valor K empleado a continuación materializa un valor independiente de las oscilaciones biológicas de la actividad del suelo, porque se relativiza con respecto al efecto de un patrón, en este caso el 3-metilpirazol, con una concentración de inhibitor del 0,2 % referido al N, por formación de cocientes. El cálculo del valor t₅₀ se anticipa a la determinación del valor K. El valor t₅₀ expresa el tiempo en días, en el que la inhibición producida por una sustancia individual consigue reducir la nitrificación al 50 %. De este valor se deriva el valor K del modo siguiente:

$$K = \text{valor } t_{50} \text{ de la sustancia ensayada} / \text{valor } t_{50} \text{ del patrón}$$

Tabla 2: efecto inhibitor de nitrificación producido por compuestos seleccionados

nº del compuesto	concentración de sustancia activa en ppm	valor K
1	0,5	0,6
	1,0	0,8
2	0,2	1,3
	0,5	1,4
3	0,2	1,4
	0,5	1,4
4	0,2	0,8
	0,5	1,1
5	1,0	0,7
	0,5	0,7

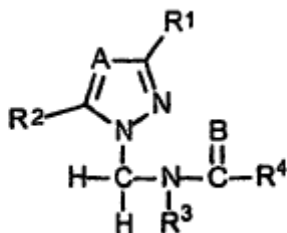
	1,0	1,3
8	0,2	1,1
	0,5	1,4
9	1,0	0,5
10	0,2	0,8
	0,5	1,2
11	0,5	1,0
	1,0	1,4

Los valores K próximos al factor 1 equivalente al efecto de la sustancia patrón. En este aspecto, se desprende de la tabla 2 1 que los compuestos de la invención despliegan una excelente acción inhibidora de la nitrificación, sin presentar los inconvenientes que dificultan la aplicación práctica del patrón 3-metilpirazol, como son la volatilidad y la incompatibilidad de formulación en especial con los fertilizantes sólidos.

5

REIVINDICACIONES

1. N-(1H-azolil-metil)amidas de la fórmula general I, caracterizadas porque



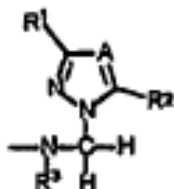
5

A es CH, C-halógeno, C-alquilo C₁-C₄ o C-cicloalquilo C₃-C₈ o N;

R¹ y R² con independencia entre sí significan H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₈;

R³ significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ o arilo C₆-C₁₀ o H;

10 R⁴ significa alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo formado por grupos alquilo C₁-C₄ y arilo C₆-C₁₀, los restos arilo de R⁴ pueden estar eventualmente sustituidos, una o varias veces, por (alquil C₁-C₄)-sulfonilo, alcoxi C₁-C₄, acilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo o carboxi-alquilo C₁-C₅, o significa NHR³; o significa



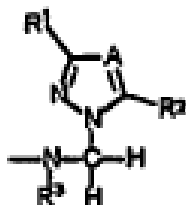
15

en la que R¹, R², R³ y A tienen los significados definidos previamente;

o en la que R³ y R⁴ juntos pueden formar un puente etileno

y B significa oxígeno o azufre;

20 en la que A no puede ser N, cuando R¹, R², R³ son H y R⁴ significa al mismo tiempo fenilo o -CH=CH-fenilo, A no puede ser CH, cuando R¹ es metilo, R² y R³ son H, B es azufre y R⁴ significa



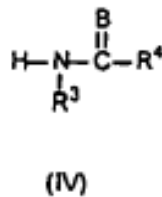
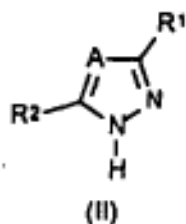
25 y A no puede ser N, cuando R¹, R² significan metilo, R³ significa H, B significa O y R⁴ significa al mismo tiempo fenilo sustituido por halógeno, como compuestos para inhibir o regular la nitrificación.

2. N-(1H-azolil-metil)amidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque con independencia entre sí R¹ es un resto metilo y A es un resto C-metilo y, con preferencia, R² es H.

30 3. N-(1H-azolil-metil)amidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque R¹ significa un resto metilo y A significa C-cloro o CH y, con preferencia, R² es H.

4. Procedimiento de obtención de las N-(1H-azolil-metil)amidas I según las reivindicaciones de 1 a 3, caracterizado porque se hacen reaccionar los azoles correspondientes de la fórmula general II

35



en la que R^1 , R^2 y A tienen los significados definidos anteriormente, con formaldehído y amidas de la fórmula general IV, en la que R^3 , R^4 y B tienen los significados definidos anteriormente.

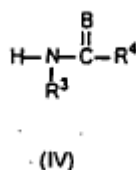
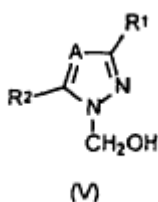
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 100 y 200°C sin disolventes, en masa fundida y con una proporción molar entre el azol II y el formaldehído y la amida IV de 1:1:1 a 2,5:3:1.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la reacción se realiza entre 125 y 145°C.

7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura entre 40 y 110°C en agua como disolvente y con una proporción molar entre el azol II y el formaldehído y la amida IV de 1:1:1 a 2,5:3:1.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se añade un solubilizante elegido entre el grupo de los alcoholes o acetonitrilo.

9. Procedimiento de obtención de las N-(1H-azolil-metil)amidas I según las reivindicaciones de 1 a 3, caracterizado porque se hacen reaccionar los correspondientes 1-hidroximetil-azoles de la fórmula general V

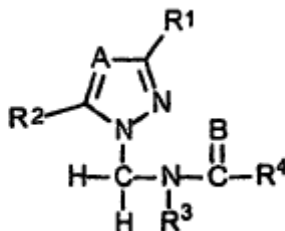


en la que R^1 , R^2 y A tienen los significados definidos anteriormente, con amidas de la fórmula general IV, en la que R^3 , R^4 y B tienen los significados definidos anteriormente.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción añadiendo del 0,2 al 10 % de un ácido apropiado, con preferencia de una resina de intercambio iónico ácida.

11. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se realiza la reacción sin disolvente.

12. Uso de las N-(1H-azolil-metil)amidas de la fórmula general (I)



en la que:

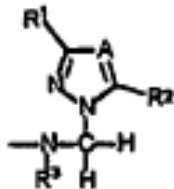
A es CH, C-halógeno, C-alquilo C_1-C_4 o C-cicloalquilo C_3-C_8 o N;

R^1 y R^2 con independencia entre sí significan H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

R^3 significa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 o arilo C_6-C_{10} o H;

R^4 significa alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o arilalquilo formado por grupos alquilo C_1-C_4 y arilo C_6-C_{10} ,

los restos arilo de R^4 pueden estar eventualmente sustituidos, una o varias veces, por (alquil C_1-C_4)-sulfonilo, alcoxi C_1-C_4 , acilo C_1-C_4 , halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo o carboxi-alquilo C_1-C_5 , o significa NHR^3 ; o significa



5

en la que R^1 , R^2 , R^3 y A tienen los significados definidos previamente;
o en la que R^3 y R^4 juntos pueden formar un puente etileno
y B significa oxígeno o azufre;

10 como compuestos para inhibir o regular la nitrificación.

13. Composición, que contiene las N-(1H-azolil-metil)amidas según las reivindicaciones de 1 a 3 y eventualmente otros inhibidores de nitrificación y/o inhibidores de ureasa en combinación con fertilizantes que contienen grupos amonio y/o amida, sólidos o líquidos.

15

14. Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque las N-(1H-azolil-metil)amidas y los demás inhibidores de nitrificación y/o inhibidores de ureasa eventualmente presentes se emplean en una cantidad total del 0,01 al 10,0 por ciento en peso, porcentajes referido ala porción de nitrógeno reducido del fertilizante que contiene grupos amida- y/o amonio.

20

15. Composición según la reivindicación 14, caracterizada porque las N-(1H-azolil-metil)amidas se emplean en una cantidad del 0,1 al 3,0 por ciento en peso.

25

16. Composición según las reivindicaciones de 13 a 15, caracterizada porque las N-(1H-azolil-metil)amidas se incorporan a la masa fundida o a la suspensión del fertilizante solas o en combinación con otros aditivos durante el proceso de moldeo y de este modo se hallan repartidas de forma homogénea dentro del fertilizante.

30

17. Composición según las reivindicaciones de 13 a 15, caracterizada porque las N-(1H-azolil-metil)amidas y eventualmente otros aditivos se aplican en forma de solución o junto con un agente acondicionador apropiado sobre la superficie de los granulados de fertilizante y eventualmente después se elimina el disolvente por secado.