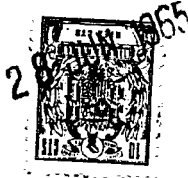


28 JUN 1965

308860

P.- 28.502

737/6372/63



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 2 de Febrero de 1.965, con el número 308.860

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de FISONS PEST CONTROL LIMITED, entidad británica, establecida en Harston, Cambridgeshire, Inglaterra, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES FISIOLÓGICAMENTE ACTIVAS"

-----  
La presente invención se refiere a ciertos bencimidazoles sustituidos que han resultado tener actividad fisiológica, a su preparación, y a composiciones agrícolas y de otro tipo que los contienen.

5 Se ha descubierto que los bencimidazoles sustituidos, tal como se describen en lo que sigue, son activos en muchos campos, y que estos compuestos son excepcionalmente activos como herbicidas, particularmente frente a las malas hierbas anuales de hoja ancha.

10 Según esto, la presente invención se refiere a



3 0 8 8 6 0

28



5 dos del mismo (por ejemplo  $-SOR^7$  o  $-SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es alcoholilo), ácido sulfónico y sus ésteres y sus amidas, y un anillo heterocíclico unido al sistema de bencimidazol, a través de un átomo de nitrógeno; y donde X es trifluorometilo o pentafluoroetilo; o una sal o derivado funcional de dicho bencimidazol, si existe tal compuesto.

10 La presente invención se refiere también a una composición fisiológicamente activa que contiene un bencimidazol sustituido, tal como se ha identificado anteriormente, y al menos un material seleccionado del grupo que consta de vehículos, agentes humectantes, diluyentes inertes y disolvente. Los vehículos adecuados incluyen los diluyentes sólidos, sustancias comestibles que atraen a moluscos e insectos, y recubrimientos protectores tales como pinturas, por ejemplo adecuadas para aplicaciones marinas.

20 La presente invención se refiere también al tratamiento de plantas, de la tierra, terreno o áreas acuáticas, que comprende aplicar sobre ellos o a ellos una composición fisiológicamente activa, tal como se ha definido anteriormente. Los compuestos y composiciones según la presente invención son adecuados para controlar los organismos perjudiciales.

25 Las sales de los bencimidazoles sustituidos abarcadas por la presente invención pueden comprender sales amónicas, sales metálicas tales como, por ejemplo, las sales sódicas, potásicas, cálcicas, de cinc, de cobre y de magnesio, sales de amina tales como, por ejemplo, sales de metilamina, etilamina, dimetilamina, trietilamina, etanolamina, trietanolamina y bencilamina. Según una for-

30



ma de realización preferida, las sales son sales de metales alcalinos. Generalmente, las sales de metales alcalinos son sólidos cristalinos, fácilmente solubles en agua.

5 Las sales se pueden preparar haciendo reaccionar el bencimidazol en solución o suspensión en un disolvente acuoso o acuoso-orgánico, con un compuesto alcalino del metal, tal como el hidróxido, o con la amina, como sea adecuado. Las sales metálicas se pueden preparar también por metátesis, por ejemplo entre la sal de metal alcalino del bencimidazol y una sal del metal. Algunos de los bencimidazoles son también básicos, y pueden formar sales con ácidos fuertes tales como el ácido clorhídrico.

10 Se ha descubierto que, generalmente, los bencimidazoles sustituidos según la presente invención poseen actividad fisiológica. Estos compuestos son útiles principalmente como herbicidas, por ejemplo frente a las malas hierbas anuales de hoja ancha, pero también pueden encontrar uso como insecticidas, molusquicidas o fungicidas. Algunos de estos compuestos tienen baja toxicidad para los mamíferos.

15 En la fórmula indicada anteriormente, según una forma de realización de la presente invención, por lo menos uno de los grupos  $R^2 - R^5$  es un anillo heterocíclico unido al sistema de bencimidazol a través de un átomo de nitrógeno. El anillo heterocíclico puede ser morfolino, piperidino, piperazino, N'-alcoholpiperazino, y N'-arilpiperazino. Los otros grupos  $R^2 - R^5$  pueden ser, por ejemplo, cloro.

20 En la fórmula indicada anteriormente, según otra forma de realización de la presente invención, el



grupo  $R^1$  es un grupo carbalcoxi. Los ejemplos de tales compuestos incluyen: 1-carbetoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 1-carbisopropoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 1-carbofenoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol; y 1-carbometoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol.

Según otras formas de realización de la presente invención, el grupo  $R^1$  puede ser hidrógeno. Los ejemplos de tales compuestos incluyen: 4,5,6,7-tetracloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4,5,6-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4,5,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4,5-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4,6-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4,7-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4-nitro-6-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4-cloro-6-nitro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4-bromo-5,6,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol; 4,6,7-tricloro-5-metil-2-trifluorometil-bencimidazol; 4,5,6-tricloro-2-pentafluoroetil-bencimidazol; 5-nitro-2-pentafluoroetil-bencimidazol; y morfolinotricloro-2-trifluorometil-bencimidazol.

Según otra forma de realización de la presente invención,  $R^1$  puede ser alcohol; un ejemplo de tales compuestos es el 4,5,6,7-tetracloro-1-metil-2-trifluorometil-bencimidazol.

Los bencimidazoles sustituidos según la presente invención se pueden preparar por reacción de la fenilén diamina apropiada con ácido trifluoroacético, cloruro de trifluoroacetilo, anhídrido trifluoroacético, trifluo-



3 0 8 8 6 0



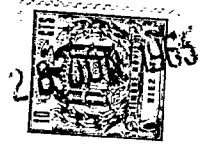
nitro junto con otros sustituyentes tales como halógeno, se pueden preparar por nitración del bencimidazol sustituido correspondiente.

5 Los bencimidazoles sustituidos que llevan un grupo amino se pueden preparar por reducción del bencimidazol nitro-sustituido correspondiente.

10 En el caso de los compuestos en los que  $R^1$  es alcoholo, se preparan de forma adecuada por reacción de un 2-trifluorometil- o 2-pentafluoroetil-bencimidazol con un agente de alcoholación tal como un haluro de alcoholo, sulfato de dimetilo o diazometano, o por reacción de una N-alcohol-o-fenilén diamina con anhídrido trifluoroacético, cloruro de trifluoroacetilo, anhídrido pentafluoropropiónico o cloruro de pentafluoropropionilo. La N-alcohol-o-fenilén diamina se prepara de forma adecuada por reducción de una N-alcohol-o-nitroanilina, usando un agente reductor tal como ditionito sódico o cloruro estannoso.

15 Muchas de las sales de los bencimidazoles sustituidos abarcadas por la presente invención son solubles en agua, y éstas se pueden usar en composiciones fisiológicamente activas, como soluciones acuosas con o sin agentes humectantes o dispersantes, disolventes orgánicos, adhesivos y similares, que se incorporan corrientemente a los productos para pulverizar, para fines agrícolas o parecidos. Sin embargo, se prefiere generalmente usar las sales de bencimidazol sustituido en asociación con un agente humectante.

25 Si se desea, los bencimidazoles sustituidos, o sus sales, se pueden disolver en un disolvente inmiscible con el agua, tal como, por ejemplo, un hidrocarburo de



punto de ebullición alto, que contenga, para mayor conveniencia, agentes emulsificantes disueltos, de tal forma que actúen como aceite autoemulsificable al añadir agua.

5 Los bencimidazoles sustituidos, o sus sales, se pueden mezclar también con un agente humectante, con o sin un diluyente inerte, para formar un polvo humedecible que es soluble o dispersable en agua, o se pueden mezclar con el diluyente inerte para formar un producto sólido o pulverulento.

10 Los diluyentes inertes a los que se pueden incorporar los bencimidazoles sustituidos y sus sales, incluyen medios inertes sólidos que comprenden materiales sólidos pulverizados o divididos, por ejemplo arcillas, arenas, talco, mica, abonos y similares, y productos que  
15 contengan tanto polvos como materiales de mayor tamaño de partícula.

Los agentes humectantes usados pueden comprender compuestos aniónicos tales como, por ejemplo, jabones, ésteres de sulfato graso tales como sulfato de dodecilo y sodio, sulfato de octadecilo y sodio, y sulfato de cetilo y sodio, sulfonatos aromáticos grasos tales como benceno-  
20 -sulfonato de alcoholilo o naftaleno-sulfonato de butilo, sulfonatos grasos más complejos, tales como el producto de condensación amídica del ácido oleico y la N-metil-taurina, o el sulfonato sódico del succinato de dioctilo.  
25

Los agentes humectantes pueden comprender también agentes humectantes no iónicos, tales como, por ejemplo, los productos de condensación de ácidos grasos, alcoholes grasos o fenoles sustituidos grasos, con óxido de  
30 etileno, o ésteres y éteres grasos de azúcares o alcoholes

3 0 8 8 6 0



5 polivalentes, o los productos obtenidos a partir de los últimos, por condensación con óxido de etileno, o los productos conocidos como copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Los agentes humectantes pueden comprender también agentes catiónicos tales como, por ejemplo, bromuro de cetilo y trimetilamonio, y similares.

10 Para uso como molusquicida, se puede dar al bencimidazol, por ejemplo, la forma de un gránulo o pastilla, por ejemplo de escayola, que se pueden esparcir por las zonas acuáticas donde habitan los moluscos, y desde los cuales se puede lixiviar el bencimidazol, o disolverse en un aceite para extender, tal como aceite diesel o aceite lubricante, con un agente humectante tal como ácido oleico, que se puede aplicar a la superficie del agua. La presente  
15 invención comprende también un procedimiento para el tratamiento de agua, para purificarla por destrucción de moluscos acuáticos, el cual comprende añadir al agua los bencimidazoles según la presente invención.

20 Las sustancias comestibles que atraen a los moluscos e insectos, con las cuales se pueden mezclar los bencimidazoles, incluyen hongos, torta de orujo, desperdicios de fruta, harina de alfalfa, cereales, productos de cereales, azúcares, vegetales, productos vegetales, salvado, galletas y similares.

25 Las composiciones fisiológicamente activas según la presente invención pueden contener, además de los bencimidazoles sustituidos o sus sales, otros materiales fisiológicamente activos tales como herbicidas, insecticidas, fungicidas y molusquicidas.

30 Los siguientes ejemplos se exponen para ilustrar



la presente invención; las partes y tantos por ciento son en peso, a no ser que se indique otra cosa.

Ejemplo 1

5                   50 partes de 3,4,5,6-tetracloro-o-fenilén diami-  
na y 62 partes de ácido trifluoroacético se calentaron du-  
rante 16 horas a 100°C, con protección frente al acceso  
de humedad. Después se eliminaron a presión reducida el  
exceso de ácido trifluoroacético y el agua formada en la  
10                   reacción, y las últimas trazas se eliminaron manteniéndolo  
sobre hidróxido sódico sólido, bajo alto vacío. La tor-  
ta sólida residual se pulverizó y calentó con 3500 partes  
de benceno a ebullición. La solución hirviente se filtró  
para separar una pequeña cantidad de material insoluble,  
15                   se trató con carbón, y se dejó a un lado para que crista-  
lizara. El producto 4,5,6,7-tetracloro-2-trifluorometil-  
-bencimidazol (33,3 partes; rendimiento del 50%) se sepa-  
ró en forma de agujas finas, de punto de fusión igual a  
285°C, que no cambiaron por más recristalizaciones.

20                   Análisis:

Hallado:       C, 30,90; H, 0,30; Cl, 43,0; F, 17,10; N, 8,55.

$C_8HCl_4F_3N_2$  requiere: C, 29,66; H, 0,31; Cl, 43,78;

F, 17,60; N, 8,65%.

Ejemplos 2 - 3

25

De forma análoga a la del Ejemplo 1, se prepara-  
raron los siguientes compuestos: 4,5,6-tricloro-2-trifluo-  
rometil-bencimidazol (punto de fusión de 226-228°C);  
4,5,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fu-  
30                   sión de 240-242°C).

3 08860



Ejemplo 4

17,6 partes de 3,4-dicloro-o-fenilén diamina se calentaron durante la noche, en un baño de vapor de agua, con 10 partes de ácido trifluoroacético. Se impidió el acceso de la humedad usando un tubo de protección con cloruro cálcico. Después se disolvió la mezcla de reacción en 250 partes de una solución de hidróxido sódico al 10%, que luego se filtró para eliminar cualquier material insoluble. Por acidificación del filtrado alcalino se obtuvo un sólido rojo-pardo, que se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido seco (23,5 partes) se cristalizó después con etanol al 75% (carbón), dando 4,5-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol en forma de sólido blancuzco (17 partes; rendimiento del 62%), punto de fusión de 213-214°C.

Análisis:

Hallado: C, 37,95; H, 1,25; N, 11,05; Cl, 27,55.

$C_8H_3Cl_2F_3N_2$  requiere: C, 37,67; H, 1,19; N, 10,98; Cl, 27,81%.

20

Ejemplos 5 - 16

De forma análoga a la del Ejemplo 4, se prepararon los siguientes compuestos: 4,6-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 175-177°C); 4,7-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 273-274°C); 4-nitro-6-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 148-150°C); 4-cloro-6-nitro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 206-208°C); 5,6-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 244-245°C); 4-bromo-5,6,7-tricloro-2-trifluorometil-ben

30

3 08860



cimidazol (punto de fusión de 260-262°C); 4-cloro-2-tri-  
fluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 159-161°C);  
clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2-trifluorometil-bencimidazol  
(punto de fusión de 211-212°C); 5,6-dinitro-2-trifluorome-  
5 til-bencimidazol (punto de fusión de 242-243°C); 4,7-di-  
bromo-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de  
267-270°C); 5-ciano-2-trifluorometil-bencimidazol (punto  
de fusión de 192°C); 4,6,7-tricloro-5-metil-2-trifluorome-  
til-bencimidazol (sublima por encima de 145°C).

10

Ejemplos 17 - 20

Se añadieron 16,4 partes de ácido pentafluoro-  
propiónico a 10,5 partes de 3,4,5-tricloro-o-fenilén dia-  
mina, y la mezcla se calentó durante 15 horas en un baño  
15 de vapor de agua. La torta sólida formada se calentó con  
solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, y se separó  
por filtración la diamina insoluble que no había reaccio-  
nado. El líquido alcalino se hizo casi neutro por adición  
de ácido clorhídrico concentrado, y luego se hizo justa-  
20 mente ácido por adición de ácido acético glacial. El acei-  
te pardo obtenido se extrajo con benceno, y se clarificó  
el líquido con carbón. El líquido de benceno se extrajo  
con amoníaco de 0,880, y el extracto alcalino se neutrali-  
zó con ácido clorhídrico concentrado, y se hizo justamen-  
25 te ácido con ácido acético glacial.

El producto precipitado se separó por filtra-  
ción, y se recrystalizó con tolueno, dando 4,5,6-triclo-  
ro-2-pentafluoroetil-bencimidazol, con un rendimiento de  
4 partes (25%), punto de fusión de 206-207,5°C.

3 08860



Análisis:

Hallado: N, 8,75; Cl, 32,40

$C_9H_2Cl_3F_5N_2$  requiere: N, 8,50; Cl, 32,28%.

5 De forma análoga se prepararon los siguientes  
compuestos: 5-nitro-2-pentafluoroetil-bencimidazol (punto  
de fusión de 140-141°C); 4-nitro-6-cloro-2-pentafluoroetil  
-bencimidazol (punto de fusión de 113-115°C); 4,6,7-tri-  
cloro-5-metil-2-pentafluoroetil-bencimidazol (punto de  
fusión de 260-265°C).

10

#### Ejemplo 21

15 Se preparó una composición herbicida, moliendo  
juntos 100 partes de 5-nitro-2-trifluorometil-bencimida-  
zol, 200 partes de cal, y 50 partes de mono-oleato de sor-  
bitan, formando un polvo humedecible. El polvo humedeci-  
ble se dispersó en agua para fines de pulverización, y se  
usó como herbicida selectivo de post-emergencia o para des-  
pués del brote, en cantidad de 355 g/Ha.

20

#### Ejemplo 22

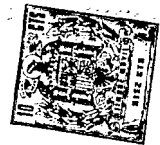
Se preparó una composición herbicida preparando  
un concentrado acuoso de la sal sódica del 5-cloro-2-tri-  
fluorometil-bencimidazol, y Lissapol NX. Este concentrado  
acuoso se podía diluir con más agua, para pulverizar.

25

#### Ejemplo 23

30 Se cultivaron guisantes, mostaza, linaza, alfor-  
fón, remolacha azucarera, cebada, manzanilla loca y pam-  
plina, en compuesto John Innes nº 1 para tiestos, en ban-  
dejas de aluminio (17,75 x 9,25 x 5 cm), a razón de 2 es-

3 0 8 8 6 0



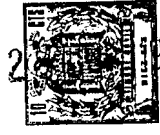
5 pecies en cada bandeja. Cuando las plantas tenían entre 2 y 5 hojas verdaderas, se pulverizó sobre ellas una solución acuosa de la sal sódica del bencimidazol, indicada en la tabla siguiente, en cantidades equivalentes a 11,36, 5,68, 2,84, 1,42, 0,71, 0,35 y 0,18 kg/ha, en 180 litros.

10 Después de permanecer 7 días en una habitación de ambiente controlado a 22°C, con 14 horas/día de iluminación a 300 bujías metro, y a una humedad relativa del 75-90%, se determinó cualquier efecto herbicida sobre las plantas.

15 El efecto herbicida de los compuestos se estimó como el valor medio para las 8 especies, en una escala en la que 100 indica la destrucción total y 0 indica la ausencia de actividad herbicida. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

Compuesto	Toxicidad media									
	11,36	5,68	2,84	1,42	0,71	0,35	0,18			
4,5-dicloro-2-trifluorometilbencimidazol	84	81	79	72	57	53				
4,6-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol	98	97	96	93	88	74	57			
4-nitro-6-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol	96	96	96	95	89	76	57			
4-cloro-6-nitro-2-trifluorometil-bencimidazol	94	93	93	86	84	81				
4,5,6,7-tetracloro-2-trifluorometil-bencimidazol	72	71	66	62	53					
4,5,6-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	96	96	94	89	84				
4,5,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	89	84	75	73	71	67				
5-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol	86	78	76	65	58					
4-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol	93	87	82	67	66					
2,5-bis (trifluorometil) bencimidazol	95	88	80	79	74	49				
5-nitro-2-trifluorometil-bencimidazol	95	73	66	62	60	57				
4,5,6-tricloro-2-pentafluoroetil-bencimidazol	94	94	93	91	90	78				
5-nitro-2-pentafluoroetil-bencimidazol	96	93	91							

308800



3 0 8 8 6 0



Ejemplo 24

5 Se sembraron semillas de guisante, mostaza, linaza, maíz, cebada y ballico en compuesto John Innes nº 1 para tiestos, en el que se había incorporado 5-nitro-2-tri-  
fluorometil-bencimidazol en cantidades equivalentes a 24 y 12 ppm en peso por volumen de tierra, o equivalente a una aplicación superficial de 11,36 y 5,68 kg/Ha. Las plantas se cultivaron en bandejas de aluminio (17,75 cm x 9,25 cm x 5 cm), una especie en cada bandeja.

10 Después de un crecimiento de 21 días en una habitación de ambiente controlado, se determinaron los efectos herbicidas sobre las plantas, descubriéndose que la germinación de la mostaza y de la linaza había sido suprimida por ambas cantidades; la germinación del ballico se  
15 había suprimido de forma importante, y las plantas supervivientes estaban notablemente impedidas e incapaces de crecimiento normal; mientras que los guisantes, cebada y maíz estaban relativamente sin afectar.

Ejemplo 25

20 Se prepararon soluciones, en agua destilada aireada, que contenían 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 ppm (en peso por volumen) de los compuestos relacionado a continuación. Se dispusieron porciones alícuotas de 100 ml de la solución en tarros de vidrio de tapón roscado, de 4,5 cm de  
25 diámetro por 8,5 cm de altura, con lo que se llenaban justamente hasta el borde. Después se introdujeron en cada recipiente 5 ejemplares jóvenes del caracol vector bilharzia, Australorbis glabratus, y se roscó una tapa perforada para evitar que abandonasen el agua. Después de un pe-  
30

3 0 8 8 6 0



ríodo de exposición de 24 horas, se sacaron los caracoles de las soluciones de los compuestos, y se introdujeron en agua destilada aireada durante otro período de 48 horas, para recuperación, antes de realizar la determinación de la mortalidad.

5

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla siguiente, siendo cada valor la media de tres repeticiones.

Compuesto	Mortalidad después de 72 horas					
	10 ppm	3 ppm	1 ppm	0,3 ppm	0,1 ppm	0,1 ppm
1. 4-bromo-5,6,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	100	100	50
2. 4,6,7-tricloro-5-metil-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	60	50	0	0
3. 4,5-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	0	0	0
4. 4-nitro-6-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	0	0	0
5. 4,5,6-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	30	0	0
6. 4,6,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	60	0	0	0
7. 4,5,7-tetracloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	80	0	0	0
8. 1-carboisopropoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	70	50	50
9. 1-carbetoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	80	60	60
10. 1-carbofenoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	100	100	100
11. 1-carbometoxi-4,5,6(5,6,7)-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol	100	100	100	40	40	40

308860



3 08860



Estos resultados indican que cada compuesto posee una marcada actividad molusquicida.

Ejemplo 26

5                   Se preparó una composición insecticida moliendo conjuntamente 100 partes de 4,7-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol, 200 partes de cal y 50 partes de mono-oleato de sorbitan, formando un polvo humedecible. Este polvo humedecible se dispersó en agua y se pulverizó o pintó sobre paredes, proporcionando un prolongado efecto insecticida residual.

10

Ejemplo 27

15                   Se preparó una composición molusquicida mezclando 100 partes de aceite diesel, 5 partes de 4-bromo-5,6,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol y 2 partes de ácido oleico, con objeto de formar una solución en aceite. Este aceite se pulverizó sobre superficies de agua, y se extendió sobre el agua, permitiendo que el ingrediente activo se disuelva en ella.

20

Ejemplo 28

25                   Algunos papeles de filtro de 9 cm de diámetro, situados en placas de cristalización de 9 cm, se trataron con porciones de 1 ml de soluciones en acetona de 4,7-dicloro-2-trifluorometil-bencimidazol, a concentraciones que daban depósitos equivalentes a 1087, 108,7, 10,87 y 5,44 mg/m<sup>2</sup>. Después de que el disolvente se hubo evaporado, se introdujeron en las placas unas tandas de hembras de mosca común (*Musca domestica*), ligeramente anestesiadas.

30

308860



siadas con dióxido de carbono, y se dispuso sobre cada placa una tapa de vidrio. Se examinaron las placas después de 24 horas, y se descubrió que todas las moscas habían muerto con las cuatro concentraciones. Las moscas mantenidas bajo condiciones similares, en ausencia del compuesto químico, no estaban afectadas.

Ejemplo 29

Se trataron a reflujo 11 g de diclorhidrato de 3-amino-5-mercapto-o-fenilén diamina, durante 8 horas, con 12 ml de ácido trifluoroacético. El producto sólido, que comprendía 2-trifluorometil-4-trifluoroacetamido-6-mercapto-bencimidazol, se separó por filtración, se lavó con un poco de ácido trifluoroacético, y se recristalizó con benceno, dando 4 g del producto cristalino, punto de fusión de 299-231°C.

Ejemplo 30

Se formó el medio nutritivo conocido como medio de patata-dextrosa-agar, en estado fundido, incorporando compuestos de la presente invención a diversos niveles de concentración. Después se dejó fijar el medio en placas petri, y se dispusieron sobre las placas algunas masas o tacos de micelios, en crecimiento activo, de los hongos relacionados a continuación. Se registran las concentraciones que resultaron restringir el crecimiento hasta (a) el 50%; y (b) el 95% del observado en las placas de control.

308860

28



	5-cloro-trifluo-rometil-bencimidazol		4,5,6-tri-cloro-2-tri-fluorometil-bencimida-zol		
	50%	95%	50%	95%	
5					
	Phytophthora palmivora	<10	<10	<10	10
	Alternaria solani	<10	20	<10	20
	Botrytis fabae	<10	<10	<10	10
	Fusarium oxysporum	<10	47	<10	29
10	Verticilium albo atrum	<10	13	<10	30
	Fomes annosus	<10	<10	<10	10

### Ejemplo 31

15 El compuesto 4,5,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol se molió en presencia de un peso igual de caolín y de 10% de mono-oleato de sorbitan, dando un polvo humedecible, y este polvo se suspendió en agua dando

20 diversas concentraciones de ingredientes activos, y después se pulverizó hasta que corría sobre hojas de pepino, que después se espolvorearon con esporas del mildiú Erysiphe cichoracearum. Se registra el desarrollo de los hongos en comparación con el que tuvo lugar en hojas sin

tratar.

25	<u>Concentraciones (ppm)</u>	<u>% desarrollado</u>
	500	3
	250	10
	125	30
	62	55
30	31	90

308800



Ejemplo 32

5 Se descubrió que 25 partes de 4,5,6-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol, 3,35 partes de hidróxido sódico y 100 partes de agua forman una solución acuosa transparente de la sal sódica, que no depositó cristales por encima de 0°C. Se evaporó esta solución y, al enfriar, se obtuvo sal sódica cristalina de 4,5,6-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol.

Análisis:

10 Hallado: C, 30,75; H, 0,39; N, 9,06; Cl, 33,98;  
F, 18,16; Na, 7,42%.

$C_8H_2Cl_3F_3Na$  requiere: C, 30,85; H, 0,32; N, 9,0;  
Cl, 34,16; F, 18,30; Na, 7,38%.

Ejemplo 33

15

Se descubrió que 30 partes de 2,5-di(trifluorometil)bencimidazol, 30 partes de alcohol etílico industrial, 4,8 partes de hidróxido sódico y 80 partes de agua formaron una solución acuosa transparente, que por enfriamiento depositó cristales de la sal sódica.

20

Análisis:

Hallado: F, 41,10; Na, 8,45%.

$C_9H_3F_6N_2Na$  requiere: F, 41,29; Na, 8,33%.

Ejemplo 34

25

29 partes de 4,5,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol se disolvieron con agitación en 100 partes de una solución al 10% de trimetilamina en agua, dando una solución acuosa de la sal de trimetilamina de 4,5,7-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol.

30

308860



Ejemplo 35

Se calentaron conjuntamente 22 partes de 5-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol, 6 partes de hidróxido potásico, 30 partes de alcohol metílico, y 70 partes de agua, dando una solución transparente que, por evaporación parcial y enfriamiento, depositó cristales de la sal potásica de 5-cloro-2-trifluorometil-bencimidazol.

Análisis:

Hallado: C, 37,21; H, 1,19; N, 10,86; Cl, 13,93;  
K, 14,77%.

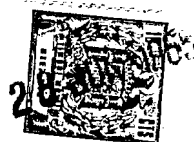
$C_8H_3ClF_3N_2K$  requiere: C, 37,15; H, 1,17; N, 10,83;  
Cl, 13,89; K, 15,09%.

Ejemplo 36

Se disolvieron 23,1 g de 5-nitro-2-trifluorometil-bencimidazol en 250 ml de alcohol absoluto, se añadió catalizador Adams de platino, y se hizo pasar hidrógeno hasta que se absorbieron 3 moles de hidrógeno, y la solución, que inicialmente era rojo-pardo, se volvió verde. El alcohol se eliminó por destilación a vacío a 80°C, dando un residuo negro aceitoso, que se disolvió en 40 ml de éter anhidro, y se hizo pasar cloruro de hidrógeno gaseoso seco hasta que la precipitación fue total. El sólido se separó por filtración, se lavó con éter, se secó y se recristalizó con ácido clorhídrico concentrado, dando 20 g de diclorhidrato de 5-amino-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 262°C, con descomposición).

Análisis:

Hallado: C, 34,80; H, 3,05; Cl, 25,75; N, 15,40%.  
 $C_8H_8Cl_2F_3N_3$  requiere: C, 35,04; H, 2,92; Cl, 25,91;  
N, 15,33%.



Ejemplo 37

5 A una mezcla de 15,5 g de 4,5,6-tricloro-2-tri-  
fluorometil-bencimidazol y 9 ml de ácido sulfúrico concen-  
trado se añadieron 18 ml de ácido nítrico fumante, en por-  
ciones de 1 ml. Cuando hubo cesado la reacción inicial,  
la mezcla se trató a reflujo en baño de aceite, durante 1  
hora. La mezcla se enfrió y vertió sobre hielo, se separó  
el precipitado por filtración, se lavó con agua, y se añá-  
dió un exceso de solución de sosa cáustica. Se filtró la  
10 solución resultante, y el filtrado se neutralizó con áci-  
do clorhídrico y ácido acético, y el precipitado resultan-  
te se separó por filtración, se lavó con agua, se secó y  
se recrystalizó con benceno, dando 12,8 g de 4,5,6-tricloro-  
7-nitro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión  
15 de 221-223°C).

Análisis:

Hallado: C, 28,80; H, 0,30; Cl, 31,35; N, 12,55%.

$C_8HCl_3F_3N_3O_2$  requiere: C, 28,73; H, 0,30; Cl, 31,79;

N, 12,56%.

20 De forma análoga se preparó 4,6,7-tricloro-5-  
nitro-2-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de  
225°C).

Ejemplo 38

25 Se calentó a reflujo una solución de 10 partes  
de 2,3,4,5-tetracloro-6-nitro-N-etilanilina en 80 partes  
de etanol, y, con agitación constante, se lavaron en la  
solución 20 partes de ditionito sódico con 20 partes de  
agua. El calentamiento se continuó durante 1,5 horas, y  
30 se añadieron otras 20 partes de ditionito sódico en 20

308860



partes de agua. Después de otras 0,5 horas de reflujo, la mezcla se concentró a vacío, se extrajo con éter, y se lavó con agua. La evaporación produjo 6 partes (rendimiento del 66%) de 3,4,5,6-tetracloro-N-etil-o-fenilén diamina, punto de fusión de 37-39°C.

Después se calentó este producto (6 partes) bajo reflujo con 13,1 partes de ácido trifluoroacético, durante 3,5 horas. Al enfriar se obtuvo una masa sólida cristalina de color púrpura. Esta masa se agitó con agua. La recristalización con etanol dio 4,6 partes (rendimiento del 59%) de 1-etil-2-trifluorometil-4,5,6,7-tetracloro-bencimidazol, en forma de sólido cristalino blancuzco, punto de fusión de 146-148°C.

Análisis:

Hallado: C, 34,25; H, 1,25; Cl, 40,50; F, 16,40; N, 8,10%

$C_{10}H_5Cl_4F_3N_2$  requiere: C, 34,11; H, 1,43; Cl, 40,30; F, 16,20; N, 7,96%.

Ejemplo 39

Usando el método descrito en el Ejemplo 38, se redujo 2,3,4,5-tetracloro-6-nitro-N-butil-anilina a 3,4,5,6-tetracloro-N-butil-o-fenilén diamina (rendimiento del 78%), punto de fusión de 42-43°C, que se cicló con ácido trifluoroacético a 1-butil-2-trifluorometil-4,5,6,7-tetracloro-bencimidazol (rendimiento del 59%), punto de fusión de 83-84°C.

Ejemplo 40

Una solución de 16,2 partes de 2-trifluorometil-



-4,5,6,7-tetracloro-bencimidazol en 25 partes de hidróxi-  
do sódico acuoso al 10% se trató, con agitación, con 6,3  
partes de sulfato de dimetilo. Se añadieron otras 40 par-  
tes de agua, para ayudar a la agitación, y la mezcla se  
5 trató a reflujo durante 90 min. Después se añadió la mez-  
cla de reacción a un exceso de solución acuosa de hidróxi-  
do sódico al 10%, y se agitó. El material insoluble se se-  
paró por filtración, se lavó con agua y se secó. Después  
se recristalizó con etanol, dando 1-metil-2-trifluorome-  
10 til-4,5,6,7-tetracloro-bencimidazol (8,8 partes, rendi-  
miento del 52%), en forma de sólido cristalino amarillo,  
punto de fusión de 214-215°C.

Análisis:

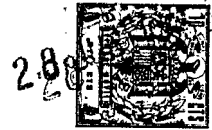
Hallado: C, 32,05; H, 1,00; Cl, 41,85; N, 8,50%.

15  $C_9H_3Cl_4F_3N_2$  requiere: C, 31,98; H, 0,89; Cl, 41,98; N, 8,29%.

#### Ejemplo 41

Una solución de 15 partes de 4,5,6-tricloro-2-  
trifluorometil-bencimidazol en 100 partes de hidróxido só-  
20 dico acuoso al 10% se enfrió en un baño de hielo, y se  
añadieron gota a gota 6,5 partes de sulfato de dimetilo,  
con agitación, durante un período de 30 min. La mezcla se  
trató a reflujo durante 2 horas, se enfrió, y el producto  
sólido se separó por filtración y se lavó con solución  
25 acuosa de hidróxido sódico al 20%, y finalmente con agua.  
Después de secar, se recristalizó con etanol, dando 1-me-  
til-2-trifluorometil-4,5,6(5,6,7)-tricloro-bencimidazol  
(3,5 partes), punto de fusión de 194-195°C.

308860



Análisis:

Hallado: C, 35,53; H, 1,48; Cl, 35,27%.

$C_9H_4Cl_3F_3N_2$  requiere: C, 35,62; H, 1,33; Cl, 35,04%.

Ejemplo 42

5  
Algunos discos de hojas de repollo, de 7 cm de diámetro, se pintaron con 1 ml de soluciones, en acetona acuosa, de 1-metil-2-trifluorometil-4,5,6,7-tetracloro-bencimidazol, ajustándose la concentración de las soluciones de tal forma que las cantidades de aplicación a la hoja fueron equivalentes a 284, 142 y 71 g de ingrediente activo por Ha. Análogamente, algunos discos de hojas de repollo, de 7 cm de diámetro, se pintaron con 1 ml de soluciones, en acetona acuosa, de tricloro-morfolino-2-trifluorometil-15 -bencimidazol, a concentraciones equivalentes a 71, 35 y 17 g/Ha. Cuando se hubo secado el depósito sobre las hojas, cada disco de hoja se dispuso en una placa petri de 9 cm de diámetro, infectado con 10 larvas, en la segunda fase de su desarrollo (instar), de la mariposa blanca de la 20 col, Pieris brassicae, y se cubrieron con una tapa de vidrio. Se hicieron tres repeticiones a cada nivel de concentración. Después de 48 horas se examinaron las larvas, y se descubrió que todas las larvas habían muerto, a cada uno de los niveles de concentración, con cada uno de los 25 compuestos. Las larvas encerradas que se alimentaban sobre discos de hoja sin tratar no fueron afectadas.

Ejemplo 43

14,9 partes de 4-(tricloro-o-diaminofenil)-morfolina (preparada por reacción entre 1,2,3,4-tetracloro-5,6-30

3 08860



5 -dinitrobenceno con morfolina, seguida por reducción) y 35 partes de ácido trifluoroacético se trataron juntos a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar se añadió un gran volumen de agua, y el sólido pardo que precipitó se separó por filtración y se secó, produciendo 18 partes (96,3%) de tricloro-morfolino-2-trifluorometil-bencimidazol crudo, punto de fusión de 190-200°C. La recristalización con benceno dio el compuesto puro, punto de fusión de 221-223°C.

10 Análisis:

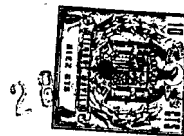
Hallado: C, 38,58; H, 2,55; Cl, 28,25%.

$C_{12}H_9Cl_3F_3N_3O$  requiere: C, 38,47; H, 2,42; Cl, 28,39%.

Ejemplo 44

15 29 g de 4,5,6-tricloro-2-trifluorometil-bencimidazol se disolvieron, calentando, en una mezcla de 290 ml de benceno y 10 ml de etanol absoluto. Después se añadió gota a gota a la solución calentada agitada una solución de 2,3 g de sodio en 50 ml de etanol seco. Después  
20 de calentar durante otros 30 min, se eliminaron los disolventes a vacío y se recogió el residuo en 200 ml de acetona seca. Esta solución se trató después con una solución en acetona de 10,9 g de cloroformato de etilo, y finalmente se calentó a reflujo, con agitación, durante 1 hora.  
25 Después de dejar que se enfriara, se filtró la mezcla de reacción para eliminar la sal depositada. El filtrado y aguas de lavado de acetona se concentraron hasta aproximadamente 50 ml, separándose entonces un sólido cristalino por enfriamiento. Este sólido se separó por filtración y  
30 se recristalizó, después de secar, con ligroína, dando

308860



carbetoxi-4,5,6(5,6,7)-triclora-2-trifluorometil-bencimidazol, en forma de producto incoloro (21,5 g, 60%), punto de fusión de 116-118°C.

Análisis:

5 Hallado: C, 36,54; H, 1,67; Cl, 29,42; N, 7,75%.

$C_{11}H_6Cl_3F_3N_2O_2$  requiere: C, 36,50; H, 1,50; Cl, 29,35; N, 7,70%.

#### Ejemplo 45

10 Se añadieron gota a gota 7,8 g de cloroformato de fenilo, en 10 ml de acetona seca, a una mezcla de 10,4 g de 2,5-bis-trifluorometil-bencimidazol, 6,1 ml de trietilamina y 70 ml de acetona seca. La temperatura aumentó de 20 a 38°C durante la adición. Finalmente, la mezcla se  
15 trató a reflujo durante 1 hora. El clorhidrato de trietilamina se separó por filtración y se lavó con acetona seca. El filtrado y lavados se concentraron y mantuvieron a 0°C durante 24 horas. El material cristalino se separó por filtración, se secó, y se recristalizó dos veces con  
20 etanol, dando 7,6 g de agujas blancas de 1-carbofenoxi-2,5-bis-trifluorometil-bencimidazol (punto de fusión de 84-86°C).

Análisis:

Hallado: C, 51,50; H, 2,25; F, 30,25; N, 7,75%.

25  $C_{16}H_8F_6N_2O_2$  requiere: C, 51,35; H, 2,16; F, 30,46; N, 7,49%.

#### Ejemplo 46

30 Se cultivaron mostaza, linaza, alforfón y remolacha azucarera en compuesto John Innes nº 1 para tiestos, en bandejas de aluminio (17,75 cm x 9,25 cm x 5 cm). Cuan

308860

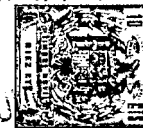


do las plantas tenían entre 2 y 5 hojas verdaderas, se pulverizó sobre ellas una solución de cada uno de los compuestos identificados más adelante, en acetona acuosa, en cantidades correspondientes a 11,36, 5,68, 2,84 y 1,42 kg/Ha. Después de 7 días en una habitación de ambiente controlado a 22°C, con 14 horas/día de iluminación a 300 bujías metro, y a humedad relativa del 75-90%, se determinó visualmente el efecto herbicida. Los resultados se tabulan a continuación; 100 indica la destrucción total de la planta; 0 indica que no hubo efecto herbicida.

308860



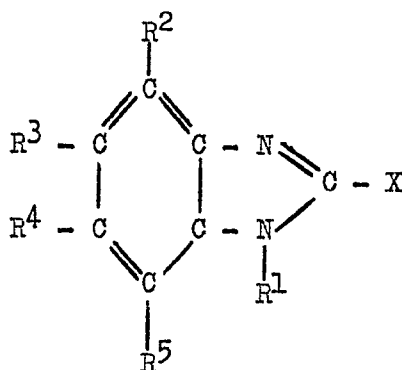
COMPUESTO	Cantidad de aplicación kg/He	Efecto herbicida			
		Mostaza	Linaza	Alforfón	Remolacha azucarera
1-carboetoxi-2-trifluorometil-4,5,6(5,6,7)-tricloro-bencimidazol	11,36	100	100	100	100
	5,68	100	100	100	100
	2,84	95	100	100	95
	1,42	75	100	100	60
1-carboisopropoxi-2-trifluorometil-4,5,6(5,6,7)-tricloro-bencimidazol	11,36	98	100	100	100
	5,68	85	100	100	90
	2,84	85	90	90	65
	1,42	75	90	80	15
1-carbometoxi-2-trifluorometil-4,5,6(5,6,7)-tricloro-bencimidazol	11,36	100	90	100	100
	5,68	70	90	100	100
	2,84	70	85	100	100
	1,42	50	70	95	35
1-carbometoxi-2-trifluorometil-4,5,6(5,6,7)-tricloro-bencimidazol	11,36	95	100	100	100
	5,68	90	100	100	100
	2,84	80	100	100	100
	1,42	80	95	100	75



## N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones fisiológicamente activas que contienen como ingrediente activo un bencimidazol sustituido de la fórmula



en la que  $\text{R}^1$  es hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o  $-\text{COOR}^6$ , donde  $\text{R}^6$  es alcoholo, (por ejemplo de 1-6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo o propilo), alcoholo sustituido (por ejemplo, clorometilo o bromoetilo), arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) o arilo sustituido (por ejemplo totilo o xililo), y  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son iguales o diferentes y están seleccionados del grupo que comprende hidrógeno, radicales alcoholo (por ejemplo de 1-6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo o propilo), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi o butoxi), nitro, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o fluor), pseudo halógeno (por ejemplo, ciano, tiociano, isotiociano o azido), alco

3 08860



hilo sustituido (por ejemplo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, triclorometilo, hidroximetilo, 2-cloroetilo, 2-hidroxietilo o 2-metoxietilo), carboxi, carboxiester, carboxiamida, carboxiamida disustituída o sustituída en el N, amino o amino mono o disustituído (por ejemplo, metilamino, dimetilamino, acetil amino, trifluoro acetilamino), tiol, alcoholtiol, y sus derivados oxigenados (por ejemplo,  $-SOR^7$  o  $-SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es alcoholo), ácido sulfónico y sus esteres y amidas, y un anillo heterocíclico unido al sistema bencimidazol a través de un átomo de nitrógeno, y donde X es trifluorometilo o pentafluoroetilo, o una sal o derivado funcional de dicho bencimidazol.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque dichas composiciones contienen también al menos un material seleccionado del grupo que comprende agentes humectantes, diluyentes inertes y disolventes.

3.- Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque dichas composiciones contienen una sustancia comestible que atrae a los moluscos o insectos.

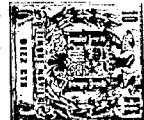
4.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque dichas composiciones son formuladas como un recubrimiento protector.

5.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque dichas composiciones contienen otros materiales fisiológicamente activos, tales como herbicidas, insecticidas, fungicidas y molusquicidas.

6.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones fisiológicamente activas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

308860



28

tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 JUN 1965

P. A.

Alberto de Elizabete  
Por Poder

M. Cl