

P.- 33.917

PHN 1389



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 20 de Diciembre de 1.966, con el N^o 334.730

e n

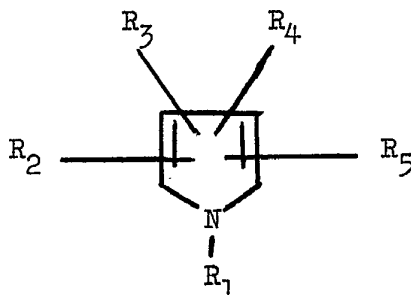
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"METODO DE PRODUCIR TIOCIANO PIRROLES SUSTITUIDOS"

La presente invención se refiere a un compuesto con la siguiente fórmula:



5



o una sal de la misma, en la que

R_1 es un átomo de hidrógeno, una cadena hidrocarbonada recta, una cadena hidrocarbonada ramificada o una cadena hidrocarbonada cíclica, con la posibilidad de tener un grupo amino o un grupo halógeno, un grupo éster o un hidroxilo,

R_2 y R_5 son, ambos, un grupo tiociano, o lo es uno de ellos, y el otro es átomo de hidrógeno o un grupo acilo, R_3 y R_4 están seleccionados entre grupos hidroxilo, átomos de hidrógeno o grupos alcohol.

Se ha comprobado que los compuestos o mezclas de compuestos incluidos en la fórmula antes mencionada son muy eficaces para su empleo contra la formación de hongos o escarías en árboles y plantas. También se han establecido efectos positivos al acondicionar o preparar semillas, teniendo entonces los compuestos o mezclas de los compuestos considerables ventajas en comparación con el mercurio. La razón de esto es que los compuestos son menos tóxicos.

Se obtuvieron resultados muy buenos con N-fenil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol y con su correspondiente homólogo de N-para-clorofenilo. Estos compuestos, y en particular el derivado de N-para-clorofenilo, son activos contra el *Venturia inaequalis*, *Pasarium culmorum* y también contra el *Podosphaera leucotricha* (mildiu pulverulento de la manzana).

También para productos farmacéuticos, los compuestos o mezclas de compuestos que están comprendidos en la fórmula general anteriormente mencionada han demostrado ser útiles como fungicidas y antisépticos, ya que se im



pide el crecimiento de hongos de la piel, y se exterminan las bacterias. Cuando se emplean como producto farmacéutico, es muy apropiado emplear una preparación de plástico líquido como vehículo para el compuesto o mezclas de compuestos empleados. Un ejemplo de una preparación plástica adecuada es el polimetacrilato de butoxi etilo. Cuando se emplea un compuesto o una mezcla de compuestos, pueden emplearse el compuesto o compuestos reales comprendidos en la mezcla, o pueden emplearse sales del compuesto o compuestos. Las sales pueden consistir en el clorhidrato, sulfato, acetato, etc.

Según las circunstancias en las que han de emplearse, los compuestos o sales pueden mezclarse con un vehículo apropiado, que puede ser bien sólido, semi-sólido o líquido. El vehículo mismo puede constar, naturalmente, de un número de componentes diferentes.

Al preparar un tiociano pirrol sustituido, se añaden uno o dos grupos tiociano a un anillo de pirrol sustituido o a uno no sustituido, cuyos sustituyentes no son entonces grupos tiociano, dejando que reaccione tiocianógeno libre con el anillo de pirrol. El tiocianógeno libre puede obtenerse por reacción entre un tiocianato de metal alcalino, o un tiocianato de amonio, y un oxidante apropiado, como un halógeno, una monoclorocarbamida o una diclorocarbamida. Puede emplearse también una oxidación electrolítica. Una alternativa más para formar tiocianógeno libre es descomponer un cianato de un metal pesado, tal como el cobre. Para esta descomposición es adecuado tener un catalizador, tal como el tricloruro de aluminio o el triclanato de aluminio. La formación del cianógeno



libre puede tener lugar de modo apropiado en un disolvente, que puede ser ácido fórmico, ácido acético, acetato de metilo, cloroformo, tetracloruro de carbono, metanol o ácido clorhídrico.

5 Los grupos tiociano pueden añadirse también al anillo de pirrol por medio del método de Sandmeyer, o tratando un derivado de pirrol con un tiocianógeno halogenado.

10 A continuación se dan 16 ejemplos diferentes de métodos de producir tiocianopirroles sustituidos según la presente invención.

Ejemplo 1. N-metil-alfa,alfa'-ditiocianopirrol

15 Trescientos gramos de tiocianato de potasio y 500 ml. de metanol se colocaron en un matraz provisto de un agitador mecánico y un termómetro, y después se enfriaron en un baño de hielo seco-acetona hasta aproximadamente -65°C. La mezcla se agitó y se mantuvo por debajo de -55°C, añadiendo mientras tanto, por medio de un
20 embudo de decantación, una disolución de bromo enfriada a baja temperatura, que contenía 74,5 ml. de bromo en 200 ml. de metanol. A la disolución anterior se añadió, tan rápidamente como fue posible, una disolución de 48,6 g. de N-metilpirrol redestilado (p. de ebul. 114-117°C) en 200
25 ml. de metanol, enfriada también a -65°C. Después de agitar durante aproximadamente 40 minutos, después de que se hubo añadido toda la disolución de N-metilpirrol, la temperatura de la mezcla de reacción era de aproximadamente -40°C. La mezcla se vertió en 1000 ml. de agua y se agi-
30 tó durante aproximadamente 0,5 horas. El precipitado de



5 N-metil-alfa,alfa'-ditiocianopirrol se recogió en un embudo de Büchner, se lavó con agua, se secó y se recristalizó a partir de alcohol, para producir 91 g. de p. de f. 118-120°C. Por evaporación de las aguas madres se obtuvo una cantidad adicional de producto crudo que pesaba 18 g.

$C_7H_5N_3S_2$: Calculado: S, 32,8%
Encontrado: S, 32,2%

10 Ejemplo 2. Alfa,alfa'-ditiocianopirrol

El procedimiento según el presente ejemplo corresponde al procedimiento del Ejemplo 1, con la excepción de que se emplearon los siguientes productos químicos: 150 g, de tiocianato de potasio disueltos en 200 ml. de metanol, 34 ml. de bromo disueltos en 50 ml. de metanol, 24,8 g. de pirrol disueltos en 100 ml. de metanol.

La mezcla de reacción se vertió sobre 200 g. de hielo triturado y el alfa, alfa'-ditiocianopirrol se recogió en un embudo de Büchner, se lavó con agua, se se-
20 có y se recristalizó a partir de agua. Punto de fusión, 114-116°C

$C_6H_3N_3S_2$: Calculado: S, 35,4%. Encontrado: S, 35,2%

25 Ejemplo 3. N-butil-alfa,alfa'-ditiocianopirrol

El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con la excepción de que se emplearon los siguientes productos químicos: 25 g. de tiocianato de potasio disueltos en 100 ml. de metanol, 6,5 ml. de bromo disueltos
30 en 50 ml. de metanol, y 6,1 g. de N-butilpirrol, de p.



de ebul. a 15 mm. Hg 62-70°C, disueltos en 50 ml. de me
tanol.

La mezcla de reacción se vertió sobre 200 g.
de hielo triturado, y el N-butil-alfa,alfa'-ditiocianopi
5 rrol se sometió a extracción con dos porciones de cloro-
formo, de 50 ml. cada una de ellas. La disolución se se-
có, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El re-
siduo era un aceite espeso, que solidificó después de re
posar en un frigorífico durante algún tiempo. La sustan-
10 cia tenía un p. de f. de 24-28°C.

$C_{10}H_{11}N_3S_2$: Calculado: S, 27,9%.

Encontrado: S, 25,4%

Ejemplo 4. N-(beta-hidroxietil)-alfa,alfa'-ditiociano-
15 pirrol

El procedimiento es como en el Ejemplo 1,
con la excepción de que se emplearon los siguientes pro-
ductos químicos: 25 g. de tiocianato de potasio disueltos
en 100 ml. de metanol, 6,5 g. de bromo disueltos en 50
20 ml. de metanol, y 5,5 g. de N-(beta-hidroxietil)-pirrol,
de p. de ebul. 66-76°C a 3 mm. Hg, disuelto en 50 ml.
de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el
Ejemplo 2. El N-(beta-hidroxietil)-alfa,alfa'-ditiociano
25 pirrol se recristalizó en alcohol. Punto de fusión
78-80°C.

$C_8H_7N_3OS_2$: Calculado: S, 28,5%

Encontrado: S, 28,3%.

Ejemplo 5. N-ciclohexil-alfa,alfa'-ditiocianopirrol

30 El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con



la excepción de que se emplearon los siguientes productos químicos: 25 g. de tiocianato de potasio disueltos en 100 ml. de metanol, 6,3 ml. de bromo disueltos en 50 mls. de metanol, 7,1 g. de N-ciclohexilpirrol, de p. de ebul. 68-74°C a 3 mm. Hg, disuelto en 50 ml. de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 3. El residuo se recrystalizó en alcohol, y tenía un p. de f. de 66-68°C.

$C_{12}H_{13}N_3S_2$: Calculado: S, 24,3%.
Encontrado: S, 23,5%

Ejemplo 6. N-bencil-alfa,alfa'-ditiocianopirrol

El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con la excepción de que se emplearon los siguientes productos químicos: 18 g. de tiocianato de potasio disueltos en 50 ml. de metanol, 5,9 g. de bromo disueltos en 50 ml. de metanol, y 5,7 g. de N-bencilpirrol, de p. de ebul. 123-130°C a 15 mm. Hg, disuelto en 50 ml. de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 2. El producto se recrystalizó en benceno-ligroína. P. de f. 93-96°C.

$C_{13}H_9N_3S_2$: Calculado: S, 22,6%.
Encontrado: S, 22,8%

Ejemplo 7. N-fenil-alfa,alfa'-ditiocianopirrol

El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con la excepción de que utilizaron los siguientes productos químicos: 25,2 g. de tiocianato de potasio disueltos en 50 ml de metanol, 6,2 ml. de bromo disueltos en 50 ml. de metanol, y 7,2 g. de N-fenil-pirrol, de p. de ebul.



110-115°C a 15 mm. Hg. y p. de f. 60-61°C, disuelto en 50 ml. de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 2. El producto se recristalizó en benceno-ligroína. P. de f. 162-164°C.

5

$C_{12}H_7N_3S_2$: Calculado: S, 24,9%.
Encontrado: S, 24,7%.

Ejemplo 8. Alfa-tiociano-alfa'-acetilpirrol

10

El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con la excepción de que se emplearon los productos químicos siguientes: 24 g. de tiocianato de potasio disueltos en 50 ml. de metanol, 5,8 ml. de bromo disueltos en 50 ml. de metanol, y 8,5 g. de metil-alfa-pirrolcetona, de p. de fusión 92-93°C, disuelto en 50 ml. de metanol.

15

La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 2. El producto se recristalizó en benceno-ligroína. P. de f. 110-138°C. El contenido de azufre concuerda con el calculado. Parece ser probable la existencia de una mezcla isomérica. No obstante, después de repetida la recristalización, el p. de f. se elevó a 142-143°C.

20

$C_7H_6N_2OS$: Calculado: S, 19,3%.
Encontrado: S, 19,2%

Ejemplo 9. N-metil-alfa-tiocianopirrol

25

75 g. de tiocianato de potasio y 150 ml. de metanol se colocaron en un matraz provisto de un agitador mecánico y un termómetro, después se enfriaron en un baño de hielo seco-acetona hasta aproximadamente -60°C.

30

La mezcla se agitó y se mantuvo por debajo de -55°C, añá



diendo mientras tanto, por medio de un embudo de decantación, una disolución de bromo enfriada a baja temperatura que contenía 16,5 ml. de bromo en 50 ml. de metanol. La agitación se continuó durante 10 minutos más, después de que se hubo añadido toda la disolución de bromo. Después se añadió esta mezcla de reacción a una disolución de 24,3 g. de N-metilpirrol (p. de ebul. 114-117°C) en 200 ml. de metanol, enfriada también a -65°C. Después de agitarla durante unos 50 min., la temperatura de la mezcla de reacción era de aproximadamente -30°C, y después se vertió en 200 ml de una disolución saturada de sal. Después de someter la disolución a extracción con dos porciones de 50 ml. de cloroformo, este último se secó, se filtró y se destiló. El punto de ebullición de la disolución era de 108-110°C a 13 mm. Hg.

$C_6H_6N_2S$: Calculado: S, 23,2%.
Encontrado: S, 23,2%.

Ejemplo 10. 2,5-dimetil-3,4-ditiocianopirrol

El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con la excepción de que se emplearon los siguientes productos químicos: 60 g. de tiocianato de potasio disueltos en 75 ml. de metanol, 13,8 ml. de bromo disueltos en 50 ml. de metanol, y 14,1 g. de 2,5-dimetilpirrol, de p. de ebul. 129-131°C. disuelto en 40 ml. de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 2. El producto se recristalizó a partir de éter-ligroína y después a partir de benceno-ligroína. P. de f. 134-136°C.



$C_8H_7N_3S_2$: Calculado: S, 30,6%.

Encontrado: S, 30,2%.

Ejemplo 11. N-etil-2,5-dimetil-3,4-ditiocianopirrol

5 El procedimiento es como en el Ejemplo 1,
con la excepción de que se emplearon los siguientes
productos químicos: 20 g. de tiocianato de potasio di-
sueitos en 25 ml. de metanol, 8,1 ml. de bromo disueltos
en 25 ml. de metanol, y 7,0 g. de N-etil-2,5-dimetilpi-
10 rrol, de p. de ebul. $61^{\circ}C$ a 10 mm. Hg., disuelto en 25
ml. de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el
Ejemplo 2. El producto se recristalizó en benceno. P. de
f. $132-133^{\circ}C$.

15 $C_{10}H_{11}N_3S_2$: Calculado: S, 27,0%.

Encontrado: S, 27,1%

Ejemplo 12. N-propil-2,5-dimetil-3,4-ditiocianopirrol

20 El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con
la excepción de que se emplearon los siguientes productos
químicos: 20 g. de tiocianato de potasio disueltos en 25
ml. de metanol, 8,1 ml. de bromo disueltos en 25 ml. de
metanol, y 7,0 g. de N-propil-2,5-dimetilpirrol, de p. de
ebull. $78-83^{\circ}C$ a 15 mm. Ha disuelto en 25 ml. de metanol.

25 La mezcla de reacción se trató como en el
Ejemplo 2. El producto se recristalizó en benceno-ligroí
na. P. de f. $55-58^{\circ}C$.

$C_{11}H_{13}N_3S_2$: Calculado: S, 25,5%.

Encontrado: S, 24,9%.



26

Ejemplo 13. N-butil-2,5-dimetil-3,4-ditiocianpirrol

6 El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con la excepción de que se emplearon los siguientes productos químicos: 20 g. de tiocianato de potasio disueltos en 25 ml. de metanol, 8,1 ml. de bromo disueltos en 25 ml. de metanol, y 7,5 g. de N-butil-2,5-dimetilpirrol, de p. de ebul. 83-85°C a 13 mm. Hg. disuelto en 50 ml. de metanol.

10 La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 3. El residuo se recristalizó en benceno-ligroína. P. de f. 82-83°C.

$C_{12}H_{15}N_3S_2$: Calculado: S, 24,2%.

Encontrado: S, 23,8%.

15 Ejemplo 14. N-(beta-hidroxietil)-2,5-dimetil-3,4-ditiocianopirrol

20 El procedimiento es como en el Ejemplo 1, con la excepción de que se emplearon los siguientes productos químicos: 20 g. de tiocianato de potasio disueltos en 25 ml. de metanol, 8,1 ml. de bromo disueltos en 25 ml. de metanol, y 7,0 g. de N-(beta-hidroxietil)-2,5-dimetilpirrol, de p. de ebul. 112-113°C a 7 mm. Hg., disuelto en 50 ml. de metanol.

25 La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 2. El producto se recristalizó en benceno. P. de f. 153-156°C.

$C_{10}H_{11}N_3OS_2$: Calculado: S, 25,3%.

Encontrado: S, 24,8%

30 Ejemplo 15. N-carbometoximetil-2,5-dimetil-3,4-ditiocianopirrol



El procedimiento es como en el Ejemplo 1,
con la excepción de que se emplearon los siguientes pro-
ductos químicos: 25 g. de tiocianato de potasio disuel-
tos en 100 ml. de metanol, 6,2 ml. de bromo disueltos en
5 50 ml. de metanol, y 8,3 g. de N-carbometoxi-2,5-dimetil
pirrol, de p. de ebul. 126°C a 12 mm. Hg. y p. de f.
42-46°C, disuelto en 50 ml. de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el
Ejemplo 2. El producto se recristalizó en benceno-ligroína.
10 P. de f. 131-135°C.

$C_{11}H_{11}N_3O_2S_2$: Calculado: S, 22,2%.
Encontrado: S, 22,3%.

15 Ejemplo 16. N-(beta-aminoetil)-2,5-dimetil-3,4-ditiocia-
nopyrrol

El procedimiento es como en el Ejemplo 1,
con la excepción de que se emplearon los siguientes pro-
ductos químicos: 20 g. de tiocianato de potasio disuel-
tos en 25 ml. de metanol, 8,1 ml. de bromo disueltos en
20 25 ml. de metanol, y 7,0 g. de N-(beta-aminoetil)-2,5-di-
metilpirrol, de p. de ebul. 106°C a 10 mm. Hg., disuel-
to en 50 ml. de metanol.

La mezcla de reacción se trató como en el
Ejemplo 2. El producto se recristalizó en alcohol.

25 $C_{11}H_{13}N_5S_3$: Calculado: S, 30,8%.
Encontrado: S, 30,1%

Ejemplo 17. N-p-clorofenil-alfa,alfa'-ditiocianopyrrol

El procedimiento es como en el Ejemplo 1,
30 con las excepciones siguientes: Productos químicos: 8,5



	<u>Sustancias usadas</u>	<u>Fus. culm.</u>	<u>Vent. inaeq.</u>
	N-metil-alfa,alfa'-ditiociano-		
	pirrol Ej. 1	6,2	6,8
	alfa,alfa'-ditiocianopirrol Ej. 2	5,0	5,1
5	N-butil-alfa,alfa'-ditiociano-		
	pirrol Ej. 3	5,6	6,2
	N-ciclohexil-alfa,alfa'-ditiocia		
	nopirrol Ej. 5	5,6	6,2
	N-bencil-alfa,alfa'-ditiociano-		
10	pirrol Ej. 6	5,6	5,9
	N-fenil-alfa,alfa'-ditiociano-		
	pirrol Ej. 7	3,8	6,2
	N-p-clorofenil-alfa,alfa'-ditio-		
	cianopirrol Ej. 17	6,2	6,2
15	<u>Ejemplo 19</u>		

Se pulverizaron suspensiones de sustancias (preparadas como se ha explicado en el Ejemplo 18) sobre las caras inferiores de tres hojas de tomate (variedad cultivada) Bonny Best), colocadas en agua (frascos de 50 ml). Se emplearon tres frascos para cada concentración. Después de secarlas, las caras inferiores de las hojas se infectaron pulverizando sobre ellas una suspensión de zoosporas (100.000/ml.) de *Phytophthora infestans*, obtenidas a partir de esporangios cultivados sobre tubérculos de patata.

Los frascos que contenían las hojas se colocaron en salas acondicionadas, en las que durante 24 horas la temperatura fue de 15°C, la humedad relativa del 95%, la habitación oscura, y en las que durante 2 x 24 horas



la temperatura fue de 18°C, la humedad relativa del 85%,
y la sala iluminada con luz fluorescente continua de
3000 - 6000 lux. Los resultados se determinaron por esti-
mación del comienzo del desarrollo del micelio oscuro so-
5 bre las hojas. En la tabla siguiente los resultados se
expresan en tanto por ciento de la infección en las ho-
jas de control, no tratadas con un producto químico.

<u>Sustancia</u>	<u>Concentración</u>		
	<u>10^{-3,5}</u>	<u>10^{-4,5}</u>	<u>10^{-5,5}</u>
N-metil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol Ej. 1	0	30	70
N-ciclohexil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol Ej. 5	4	17	51
N-fenil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol Ej. 7	19	27	51
N-bencil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol Ej. 6	12	18	76
N-p-clorofenil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol Ej. 17	15	29	100





Ejemplo 20

Patrones de manzano M II con uno o dos brotes de 20 cm. se infectaron con suspensiones de conidios de *Venturia inaequalis* recogidos de hojas infectadas.

5 A las suspensiones se añadió zumo de cereza. Los productos químicos se pulverizaron inmediatamente antes de la infección (ensayo preventivo) ó 24 horas después de la infección (ensayo curativo). Por cada brote se emplearon 3 ml. de una suspensión adecuadamente diluída.

10 Las plantas se mantuvieron húmedas durante 48 horas después de la infección, después se plantaron, y se protegieron contra la lluvia durante todo el experimento. Después de 2 a 3 semanas se estimó el desarrollo de micelio sobre las hojas, y se expresa en la tabla siguiente, en tanto por ciento del desarrollo de micelio en
15 los brotes infectados del mismo modo pero no tratados con un producto químico.

Sustancia	Preventivo o curativo	Concentración		
		10 ^{-2,5}	10 ^{-3,5}	10 ^{-4,5}
α, α' -ditiocianopirrol	P		8	0
	P	1		19
	C	10		53
N-metil- α, α' -ditiocianopirrol	P		0	0
	C		27	59
N-ciclohexil- α, α' -ditiocianopirrol	P		0	0
N-fenil- α, α' -ditiocianopirrol	P		1	16
N-bencil- α, α' -ditiocianopirrol	P		4	6
Captan	P		0	0
	P		0	29





Ejemplo 21.

Las hojas de 10 cm aproximadamente de plantas jóvenes de apio (variedad cultivada Balder) se rociaron con suspensiones adecuadamente diluidas de las sustancias. Cada una de las concentraciones se aplicó sobre 6 plantas. Después del tratamiento, las plantas se infectaron por rociado con una suspensión de esporas (150.000/ml.) de *Septoria apii* recogidas de hojas infectadas. Las plantas se incubaron durante 14 días en una sal aclimatada (18°C; 16 horas iluminada; 8 horas oscura; alta humedad).

Los resultados se obtienen estimando las manchas por hoja, y expresando su número en tanto por ciento del observado en hojas de control no tratadas, pero infectadas igualmente.

Los resultados obtenidos se dan en la siguiente Tabla.

Sustancia	Concentración		
	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
N-metil- α,α' -ditiocianopirrol Ej. 1	0	9	21
N-ciclohexil- α,α' -ditiocianopirrol Ej. 5	2	19	56

Ejemplo 22

10 g. de N-metil-alfa,alfa'-ditiocianopirrol juntamente con 10 g. de talco se molieron en un molino de vidrio. Se mezclaron 20 mg. de esta preparación con



5 g. de simiente de remolacha infectada naturalmente con Thoma betae. Las simientes se sembraron en tierra esterilizada, que se mantuvo a 10°C durante 12 días en una caja con hielo, y después 12 días en un depósito "wisconsin" en el invernadero (temp. de la tierra de cultivo, 10°C). Dos experimentos mostraron que, evidentemente, el 97% y el 100% respectivamente de las plantículas fueron protegidas contra el Thoma betae.

10 Ejemplo 23

10 g. de alfa,alfa'-ditiocianopirrol se molieron en un molino de vidrio juntamente con 10 g. de talco. Con 50 mg. de esta preparación se acondicionaron 10 g. de semillas de maiz con vitalidad relativamente baja. Las semillas acondicionadas (cien por experimento) se sembraron en tierra de jardín, se infectaron de modo natural con hongos del suelo (especie Pythium), y se mantuvieron a 10°C en cajas cerradas durante 10 días. Después se abrieron las cajas y se mantuvieron 3 días a 25-30°C.

20 En tres experimentos germinaron respectivamente el 91, 98 y 100% de las semillas.

En los ejemplos siguientes, ejemplos 24 y 25, se explicará como se fabrican dos preparaciones en polvo según la presente solicitud.

25 Ejemplo 24

30 Se preparó un polvo mojable de N-metil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol mezclando 500 g. de este producto químico, 440 g. de caolín, 50 g. de un sulfonato de lignina (Polyfon H), y 10 g. de oleil N-metil sodio taurato.



Esta mezcla se molió en un molino de aire hasta que el 95% de las partículas era de un tamaño inferior a 44 micras.

5

Ejemplo 25.

En el ejemplo presente, en lugar de 500 g. de N-metil-alfa,alfa',-ditiocianopirrol se emplearon 250 g. de alfa,alfa'-ditiocianopirrol, que se mezclaron y se molieron juntamente con 650 g. de caolín, 70 g. de sulfonato de lignina (Polyfon H), y 30 g. de un sulfato de alcohol graso (Nifapon).

15

En los dos siguientes ejemplos, ej. 26 y 27, se explicarán los resultados obtenidos en ensayos referentes al efecto bactericida y fungicida de algunas de las sustancias según la presente solicitud de patente.

Ejemplo 26.

20

En el presente ejemplo se han sometido a ensayo las sustancias según los ejemplos 1, 2, 3, 6, 7 y 8. Se han aplicado cinco concentraciones de ensayo diferentes: 1, 4, 8, 40 y 100 microgramos/ml. En los ensayos se han empleado cuatro microorganismos diferentes: Micrococcus aureus 4, Escherichia coli 6, Candida albicans y Aspergillus niger. Se han preparado del modo conocido disoluciones de los microorganismos mencionados. El objeto de los ensayos era establecer la menor concentración de las sustancias mencionadas que inhibía el desarrollo de los microorganismos. Los resultados de los ensayos se dan conjuntamente en la tabla siguiente.

25

Disolución de ensayo		Organismos de ensayo			
		M. aur. 4	E. coli 6	Cand. alb.	Asp. nig.
Sustancia	Ej.	Cada valor indica la conc. inferior (µg/ml de sustrato) que tiene influencia inhibidora del desarrollo			
alfa, alfa'-ditiocianopirrol	2	40	8	8	40
N-butil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol	3	40	40	8	40
N-bencil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol	6	40	40	4	8
N-fenil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol	7	+	+	8	40
alfa-tiociano-alfa'-acetil pirrol	8	100	100	40	40
N-metil-alfa, alfa'-ditiocianopirrol	1	40	8	8	40

120 20





En la tabla anterior, la señal "+" indica que la más elevada concentración no ha causado ninguna inhibición en el desarrollo.

Ejemplo 27.

5

En el presente ejemplo se han sometido a ensayo las sustancias según los ejemplos 1 y 4, de la misma forma que la descrita en el ejemplo anterior, y se han utilizado también las mismas concentraciones. Las dos sustancias se han sometido a ensayo con los siguientes microorganismos: Micrococcus aureus 4, Escherichia coli 25, Escherichia coli H, Salmonella typhi, Proteus vulgaris, Aerobacter aerogenes, Bacillus subtilis, Candida albicans, Aspergillus niger, Penicillium expansum, Trichophyton mentagrophytes y Tricophyton rubrum. Los resultados obtenidos se han reunido en la tabla siguiente.

10

15

ORGANISMOS DE ENSAYO

Disolución de ensayo	M.aur. 4	E-co- li H 25	E-co- li H	Salm- typhi	Prot. vulg.	Aer. aerog.	Bac. subt. alb.	Cand. alb.	Asp. niger	Pen. exp.	Tri. rubr.	Tri. ment.
Sustancia	Ej.											
	Cada uno de los valores indica la concentración más baja, en microgramos/ml. de sustrato, que tiene una influencia inhibidora del desarrollo después de la inoculación durante 24 horas.											
N-metil- α , α' -ditiocianopirrol	40	40	16	40	16	40	40	4	8	4	1	1
α , α' -ditiocianopirrol	16	16	16	16	16	40	16	4	16	16	1	2





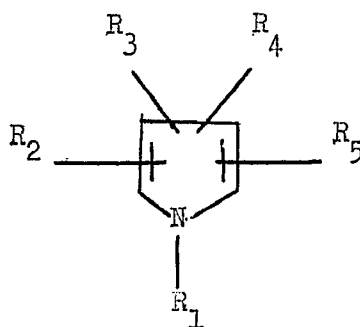
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suecia, el 20 de Diciembre de 1.965, bajo el número 16.447/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- 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, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1.- Método de producir ticciano pirroles sustituidos de la formula general:

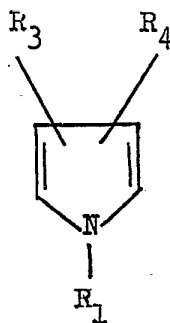


o una sal de los mismos, en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, una cadena hidrocarbonada recta, ramificada o



cíclica, con la posibilidad de tener un grupo amínico, un grupo halógeno, un grupo éster o un hidroxilo alcoholo, R_2 y R_5 , ambos, o uno de los dos, son un grupo tiociano, y el otro un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, R_3 y R_4 están seleccionados de los grupos hidroxilo alcoholo, átomos de hidrógeno o grupos alcoholo, caracterizado porque los compuestos se producen según los métodos conocidos para producir compuestos análogos.

2.- Un método según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



en la que R_1 , R_3 y R_4 tiene los significados dados en la reivindicación 1., se hace reaccionar con tiocianógeno.

3.- Un método según se reivindica en la reivindicación 2, caracterizado porque un compues. inicial de la fórmula dada en la reivindicación 2, se hace reaccionar con tiocianato de amonio o de metal alcalino y un agente oxidante.

4.- Un método según se reivindica en la reivindicación 2, caracterizado porque un compuesto inicial de la fórmula dada en la reivindicación 2 se hace reaccionar con un tiocianato de un metal pesado, por ej. cobre, en presencia de un catalizador, por ej. tricloro



ruro de aluminio o tricianato de aluminio.

5.- Método de producir tiociano pirroles sustituidos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

16 OCT 1967

P.A.

Alberto M. Esabara
[Signature]