

406249

P - 51.891

Mö/nki 03162-77
Chinoïn Case 384

Int. Cl.: C07D 417/04, A01N 43/90

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINOÏN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara

con domicilio en 1-5 Tó utca, Budapest IV, Hungría.

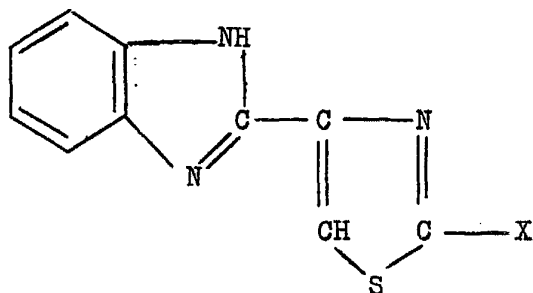
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE BÉNCIMIDAZOL"

(Clase Internacional A01n)

Int. Cl.: C07D // A01N

Es sabido que derivados de bencimidazol, que están sustituidos en posición 2 por un grupo tiazol pueden ser utilizados satisfactoriamente en la terapia para el tratamiento y profilaxia de la helmintiasis (patente húngara número 149.895). Es sabido también que el 2-(2'-cloro-4'-tiazolil)-bencimidazol posee asimismo --
 5 cierta actividad antihelmíntica (patente húngara número 154.408). También hubo informes acerca de la actividad fungicida del 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol [Brown: Plants.
 10 Dis. Rept. 51. 95-8, /1967/].

Se ha encontrado ahora que los compuestos de la fórmula general (I)



(en donde X representa un átomo de halógeno) poseen una valiosa actividad fungicida.

15 El presente invento se refiere a composiciones fungicidas que en calidad de ingredientes activos contienen un compuesto de la fórmula general (I), (en donde X representa un átomo de halógeno) o sus sales, en mezcla

con diluyentes o vehículos inertes, sólidos o líquidos. El 2-(2'-bromo-4'-tiazolil)-bencimidazol y el 2-(2'-cloro-4'-tiazolil)-bencimidazol poseen propiedades fungicidas muy favorables.

5 Pueden formarse las sales de los compuestos - de la fórmula general (I) con ácidos inorgánicos, tales como por ejemplo los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, etc. o ácidos orgánicos, por ejemplo los acetatos, tartratos, etc.

10 Los compuestos de la fórmula general (I) son activos contra numerosas afecciones fúngicas, y son eficaces contra las siguientes clases de hongos:

Alternaria tenuis
Aspergillus niger
15 *Rhizoctonia solani* (sobre pimiento y tomate)
Pythium sp. (sobre pimiento y tomate)
Fusarium sp. (sobre pimiento y tomate)
Septoria lycopersici (sobre tomate)
Phytophthora infestans (sobre tomate)
20 *Erysiphe graminis trici* (sobre trigo otoñal)
Botrytis cinerea
Sclerotonia sclerotiorum
Colletotrichum lindemuthianum.

25 La actividad fungicida de los compuestos de la fórmula general (I) contra el mildiu pulverulento de tri

go otoñal es especialmente valiosa y supera notablemente a la del 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol.

Las composiciones fungicidas del presente invento pueden utilizarse de diferentes modos para reprimir los parásitos de las plantas. La composición puede ser aplicada sobre el follaje, sobre los granos de la planta infectada, o sobre la tierra. Las composiciones fungicidas del presente invento pueden utilizarse para fines agrícolas y hortícolas. El tipo de composición en particular puede ser escogido a la vista de las exigencias de la aplicación. El contenido de ingrediente activo depende de diversos factores (clase del parásito, la planta particular, las condiciones del ambiente circundante y la tierra, el tipo de la composición), y puede variar dentro de amplios límites. El contenido de ingrediente activo de las composiciones puede ser de 0,001 a 99,9 %.

Composiciones que comprenden compuestos del invento pueden encontrarse en forma de polvos para espolvorear o de gránulos, en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente o vehículo sólido. Diluyentes o vehículos sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, caolinita (caolín), montmorillonita, atapulgita, talco, pómez, sílice, carbonato de calcio, yeso, magnesia pulverizada, tierra de batan, tierra de Hewitt,

y tierra de diatomeas. Composiciones para desinfectar se millas, por ejemplo, pueden comprender un agente que -- ayude a la adherencia de la composición a las semillas, por ejemplo un aceite mineral.

5 Las composiciones pueden presentarse también en forma de polvos dispersables o granos que comprenden, además del ingrediente activo, un agente humectante para facilitar la dispersión de los polvos o granos en lí quidos. Dichos polvos o granos pueden incluir materiales
10 de carga, agentes de suspensión y similares.

Las composiciones pueden también estar en for ma de preparados líquidos a utilizar en forma de líquidos de inmersión o de pulverización, que son generalmen te dispersiones o emulsiones acuosas que contienen el -
15 ingrediente activo en presencia de uno o más agentes hu mectantes, agentes dispersantes, agentes emulsificantes o agentes de suspensión.

Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsificantes pueden ser del tipo catiónico,
20 aniónico o no iónico. Agentes apropiados del tipo catiónico incluyen, por ejemplo, compuestos cuaternarios, -- por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio. Agentes apro piados del tipo aniónico incluyen, por ejemplo, jabones, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico, por
25 ejemplo laurilsulfato de sodio, sales de compuestos aro

máticos sulfonados, por ejemplo, dodecylbencenosulfonato de sodio, lignosulfonatos o butilnaftalensulfonatos de sodio, calcio o amonio, y una mezcla de las sales sódicas de los ácidos diisopropilnaftalensulfónico y triisopropilnaftalensulfónico.

Agentes apropiados del tipo no iónico incluyen, por ejemplo, los productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes grasos tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico, o con alcoholfenoles, tales como octilfenil, nonilfenol y octilcresol. Otros agentes no iónicos son los ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga y anhídridos de hexita, los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, las lecitinas y copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

Agentes de suspensión apropiados son, por ejemplo, bentonita, sílice pirógena y coloides hidrófilos, por ejemplo polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa sódica, y las gomas vegetales, por ejemplo goma acacia y goma tragacanto.

Las soluciones, dispersiones o emulsiones acuosas pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente o ingredientes activos en un disolvente orgánico, que puede contener uno o varios agentes humectantes, dispersantes, o emulsificantes, y añadiendo luego la mezcla así

obtenida a agua, que similarmente puede contener uno o varios agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes. Disolventes orgánicos apropiados son dicloruro de etileno, alcohol isopropílico, propilenglicol, diacetona-alcohol, tolueno, queroseno, metil-naftaleno, xileno y tricloroetileno.

Los compuestos del invento pueden ser formulados también en forma de composiciones que comprenden -- cápsulas o microcápsulas que contienen o bien el ingrediente activo propiamente dicho o bien una composición que contiene el ingrediente activo, y preparadas por -- una cualquiera de las técnicas conocidas de encapsulación o microencapsulación.

Las composiciones a utilizar en forma de pulverizaciones pueden estar también en forma de aerosoles, en donde la formulación es mantenida en un recipiente a presión en presencia de un agente propulsor, tal como - fluorotriclorometano o diclorodifluorometano.

Por inclusión de aditivos apropiados, por ejemplo para mejorar la distribución, el poder adhesivo y la resistencia al arrastre sobre superficies tratadas, las diferentes composiciones pueden ser adaptadas mejor a los diferentes usos para los están proyectadas.

Los compuestos de este invento pueden ser formulados convenientemente también mezclándolos con ferti

lizantes. Una composición preferida de este tipo compre
de gránulos de material fertilizante que incorporan, por
ejemplo están recubiertos con un compuesto del invento.
El material fertilizante puede comprender, por ejemplo,
5 sustancias que contienen nitrógeno o fosfato.

Todavía en otro aspecto más del invento, por
lo tanto, se crea una composición pesticida que como in
grediente activo comprende un compuesto del invento en
mezcla con un material fertilizante.

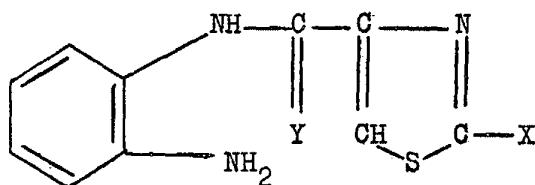
10 Las composiciones que se han de utilizar en -
forma de dispersiones o emulsiones acuosas son suminis-
tradas generalmente en forma de un concentrado que con-
tiene una elevada proporción de ingrediente o ingredien-
tes activos, debiendo ser diluido con agua dicho concen-
15 trado antes del uso.

Se requiere frecuentemente que estos concen--
trados resistan el almacenamiento durante periodos pro-
longados y que después de este almacenamiento sean ap--
tos para ser diluidos con agua con el fin de formar prepa-
20 dos acuosos, que permanezcan homogéneos durante un tiem
po suficiente para permitirles ser aplicados con equi--
pos de pulverización convencionales. Los concentrados -
pueden contener convenientemente de 10 a 85 % en peso -
del ingrediente o ingredientes activos y generalmente -
25 de 25 a 60 % en peso del ingrediente o ingredientes ac-

tivos. Cuando son diluidos para formar preparados acuosos, tales preparados pueden contener cantidades variables - del ingrediente o ingredientes activos dependiendo de - la finalidad para la que se han de utilizar, pero se --
5 puede utilizar un preparado acuoso que contenga 0,0001 % y 1,0 % en peso del ingrediente o ingredientes activos.

Ha de entenderse que las composiciones pesti- cidas de este invento pueden comprender, además de un - compuesto del invento, uno o varios otros compuestos --
10 que posean actividad biológica.

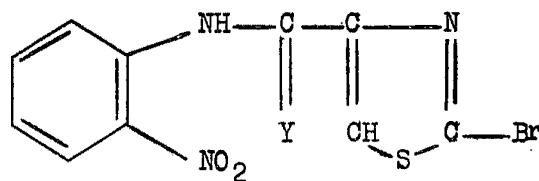
Los compuestos de la fórmula general (I), que pueden utilizarse como ingredientes activos en las com- posiciones pesticidas del presente invento, pueden ser preparados ciclizando un compuesto de la fórmula gene--
15 ral (III)



(en donde X representa un átomo de halógeno e Y repre--
senta un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un gru-
po imino) y si se desea, convirtiendo un compuesto de -
la fórmula general (I) en una sal, o poniéndolo en li--
20 bertad a partir de su sal.

Los compuestos de la fórmula general (III) utilizados como materiales de partida en la reacción anterior se pueden preparar haciendo reaccionar orto-nitroanilina u orto-fenilendiamina, respectivamente, con ácido 2-halo-4-tiazol-carboxílico o con un derivado reactivo de éste.

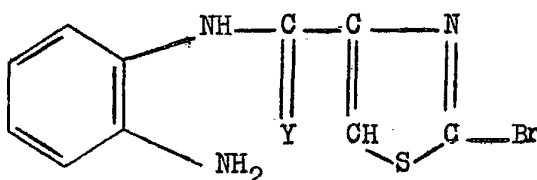
El presente invento se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) en donde X es bromo, por reducción de un compuesto de la fórmula general (IV)



en presencia de un ácido carboxílico alifático inferior mediante hidrógeno nascente y por ciclización del producto así obtenido después de aislamiento o sin aislamiento en un medio ácido. La reducción de los compuestos de la fórmula general (IV) tiene lugar, en efecto, con más dificultades que la de los derivados clorados correspondientes. Se ha encontrado que en presencia de un ácido alifático inferior, la reducción efectuada por medio de hidrógeno nascente reduce ventajosamente el grupo nitro para formar un grupo amino y el compuesto amínico obtenido puede ser transformado convenientemen-

te en el deseado 2-(2'-bromo-4'-tiazolil)-bencimidazol.
 Como ácidos carboxílicos alifáticos inferiores se pueden utilizar ventajosamente ácido fórmico o ácido propiónico. La reducción se puede llevar a cabo de modo es
 5 pecialmente ventajoso utilizando ácido fórmico y polvo de hierro. La reducción se lleva a cabo ventajosamente a temperatura elevada, especialmente a 90 - 100°C. La reacción tiene lugar en el transcurso de unas pocas horas.

10 Los compuestos de la fórmula general (II)



formados en el curso de la reacción son ciclizados, — después de aislamiento en un medio ácido, si así se desea. La ciclización se lleva a cabo ventajosamente con ácidos minerales, especialmente con ácido clorhídrico.

15 Otros detalles adicionales del presente invento se pueden encontrar en los ejemplos siguientes, sin limitar el alcance del invento a dichos ejemplos.

EJEMPLOS

1.) Se preparan composiciones fungicidas con la si--

siguiente composición, mezclando los componentes en las siguientes proporciones

	<u>% en peso</u>
2-(2'-bromo-4'-tiazolil)-bencimidazol	50
5 Arkopon I	10
Lodo de cal SO 9	40
	<hr/>
	100

2.) Los siguientes componentes son mezclados en las siguientes proporciones

	<u>% en peso</u>
2-(2'-cloro-4'-tiazolil)-bencimidazol	50
Arkopon I	10
Lodo de cal SO 9	40
	<hr/>
	100

3.) Los siguientes componentes son mezclados en las siguientes proporciones

	<u>% en peso</u>
2-(2'-bromo-4'-tiazolil)-bencimidazol	50
Polvo de sulfito	10
20 Lodo de cal SO 9	40
	<hr/>
	100

4.) Los siguientes componentes con mezclados en las siguientes proporciones

	<u>% en peso</u>
2-(2'-cloro-4'-tiazolil)-bencimidazol	50
Polvo de sulfito	10
Lodo de cal SO 9	40
5	<hr/> 100

5.) Las mezclas previas concentradas preparadas según se describe en los Ejemplos 1 a 4 son transformadas por dilución con agua en líquidas de pulverización, que son aplicables de modo directo (concentración 0,1 a 0,3 %).

10 La actividad fungicida de los compuestos de la fórmula general (I) se muestra por medio de los siguientes ensayos: En los experimentos comparativos se aplicaron los siguientes compuestos:

15 2-(2'-bromo-4'-tiazolil)-bencimidazol (denominado en lo que sigue compuesto A).

2-(2'-cloro-4'-tiazolil)-bencimidazol (denominado en lo que sigue compuesto B).

2-(4'-tiazolil)-bencimidazol (denominado en lo que sigue compuesto C).

20 Ensayo número 1

El efecto inhibitor de los compuestos de ensayo frente a los hongos *Aspergillus niger* y *Alternaria tenuis* es determinado por el método modificado de Mc.Callan.

Aplicando los compuestos de ensayo en una concentración de 0,01 % los resultados obtenidos pueden ser resumidos en la siguiente tabla:

TABLA NUMERO 1

5 Inhibición de Alternaria tenuis y Aspergillus niger

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Grado de inhibición en %</u>
A	100
B	100
C	50

10 Ensayo número 2

A partir de los compuestos de ensayo se preparan líquidos de pulverización que tienen una concentración de 0,1 y 0,2%, en los cuales son sumergidas durante 12 horas semillas de pimiento (de Gece) y tomate (enano de Kecskemét). Después de desinfectar y secar las semillas, éstas son sembradas inmediatamente. El medio de siembra utilizado es infectado a fondo con los parásitos de afección de la plantícula (Rhizoctonia solani, Pythium sp., y Fusarium sp.), infectándose además artificialmente. Los resultados obtenidos están indicados en la siguiente tabla:

TABLA NUMERO 2

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Planta en tratamiento</u>	<u>Infección %</u>	
		<u>0,1</u>	<u>0,2</u>
C	pimiento	5,0	4,0
	tomate	2,0	1,8
B	pimiento	5,5	3,0
	tomate	1,5	1,0
A	pimiento	--	--
	tomate	--	--
CONTROL	pimiento		19,0
	tomate		12,0

Las plantas que se han desarrollado a partir de las semillas tratadas son dejadas crecer adicionalmente y el tomate es infectado por los siguientes parásitos:

Septoria Lycopersici

Phytophthora infestans

Dos meses después de la infección artificial de las plantas se determina el grado de la infección y los resultados obtenidos están indicados en la siguiente tabla

TABLA NUMERO 3

	Compuesto de ensayo	Infección %			
		Septoria		Phytophthora	
5	C	0,1	0,2	0,1	0,2
		2,6	0,8	5,7	1,7
	B	1,0	-	1,8	0,4
10	A	0,3	-	2,3	0,7
	TESTIGO	27,3		49,7	

15 Se deduce de los datos anteriores que los ingredientes activos A y B de las composiciones fungicidas del presente invento aseguran una protección notablemente mayor frente a infecciones fúngicas que el compuesto C, que posee una estructura química similar.

Ensayo nº 3

20 De modo similar a como se describe en el ensayo nº 1, se efectuaron experimentos de tratamiento con trigo otoñal para lograr una protección contra mildiú pulverulento (*Erysiphe graminis tricti*). El compuesto de ensayo fue aplicado en una concentración de 0,1 y 0,2 % y el tratamiento se llevó a cabo durante 24 horas. Las plantas sembradas

25

y cultivadas en un invernadero son infectadas con parásitos de mildiú pulverulento con una edad de 14 días. Los resultados de la infección están resumidos en la siguiente tabla:

5

TABLA NUMERO 4

Compuesto de ensayo	Infección %	
	0,1	0,2
C	97,0	82,6
B	75,3	63,0
A	6,2	4,1
TESTIGO	100	

10

15

20

25

Por lo tanto, el compuesto A, en donde X representa bromo, muestra una excelente actividad fungicida contra mildiú pulverulento del trigo otoñal.

6.) 15 g. (0,46 moles) de N-(2'-nitro-fenil)-2-bromo-tiazolil-4-carboxamida y 150 ml de ácido fórmico técnico son mezclados y calentados a 100°C. A esta temperatura se añaden en pequeñas porciones, con agitación, 9 g de polvo de hierro. La mezcla de reacción es mantenida durante dos

horas a 100°C. Se repite dos veces más la adición de polvo de hierro (9-9 g) y la agitación a 100°C durante dos horas.

La mezcla de reacción es filtrada, y el producto filtrado se hierve durante 4 horas. Luego se evapora en va
5 cío hasta sequedad y el residuo (19,5 g) es disuelto en 750 ml de ácido clorhídrico caliente diluido (1:4). Después de decolorar con carbón vegetal activado y de enfriar a 0°C, la mezcla es dejada cristalizar durante algunas horas. El clorhidrato de 2-(2'-bromo-4'-tiazolil)-bencimidazol
10 precipitado es separado por filtración, y lavado con ácido clorhídrico 1:4. La sal de clorhidrato acuosa (15,2 g) es disuelta en 350 ml de agua caliente, es decolorada con car
bón vegetal activado y el pH de la solución es ajustado con hidróxido de amonio concentrado a un valor de 7. El produe
15 to precipitado es filtrado después de reposar durante algu
nas horas a 0°C, es lavado con agua y secado a 70 - 80°C. Se obtienen 7,2 g de 2-(2'-bromo-tiazolil)-bencimidazol. Punto de fusión 220 - 222°C. Rendimiento 60,3 %.

7.) Una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y
20 5 ml de agua es añadida a una mezcla de reacción que con-
tiene N-(orto-amino-fenil)-2-cloro-tiazolil-carboxamida ob-
tenida por hidrogenación catalítica con 0,5 g de níquel
Raney de 1 g. de N-(orto-nitro-fenil)-2-cloro-tiazolil-
-carboxamida disuelto en 26 ml de alcohol metílico. Des-
25 pués de hervir durante 4 horas, la mezcla es enfriada y

filtrada, y el producto obtenido es disuelto en 10 ml de agua. El pH de la solución es ajustado a 6,5 por adición de carbonato de sodio. El precipitado es filtrado, lavado y secado. Se obtienen 0,5 g de 2-(2'-cloro-4'-tiazolil)-
5 -bencimidazol. Punto de fusión: 210 - 215°C.

	<u>ANALISIS</u>	<u>ENCONTRADO</u>	<u>CALCULADO</u>
	C%	51,9	51,0
10	H%	2,73	2,56
	N%	17,48	17,87
	Cl%	15,18	15,08
	S%	13,82	13,62

15

El material de partida puede ser preparado del siguiente modo: 1 g de ácido 2-cloro-4-tiazolil-carboxílico es hervido con 5,7 ml de cloruro de tionilo durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción es evaporada hasta sequedad. (El cloruro de ácido 2-cloro-4-tiazolil-carboxílico que se sublima del matraz tiene un punto de
20 fusión de 114 - 116°C). El producto obtenido es disuelto en 15 ml de benceno con agitación, y se añade una solución de 0,84 g de orto-nitro-anilina en 10 ml de benceno. La mez
25 cla de reacción es hervida durante 5 horas, después de lo

cual es evaporada hasta sequedad. El residuo es disuelto en 100 ml de alcohol metílico, la solución es decolorada con carbón vegetal activado y es filtrada. La mezcla es de
5 jada reposar sobre hielo y los cristales precipitados son filtrados, lavados con alcohol etílico y secados. De este modo se obtienen 1,25 g de N-(orto-nitro-fenil)-2-cloro-4-tiazolil-carboxamida en forma de cristales de color amarillo. Punto de fusión: 160 - 161°C.

10	<u>Análisis</u>	<u>Encontrado</u>	<u>Calculado</u>
	N%	14,84	14,84
	Cl%	12,96	12,52
	S%	11,44	11,30

15

A partir de las aguas madres puede obtenerse una cantidad adicional del producto.

8.) 1 g de las semillas secas es desinfectado con 3-30 litros de una solución al 0,01 - 3% en diclorometano de un
20 compuesto de la fórmula general (I), después de lo cual las semillas son secadas.

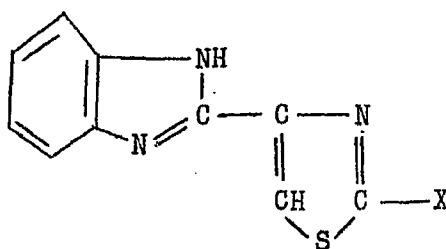
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el 3 de Septiembre de 1.971, bajo el N^o CI 1155, se
25 acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

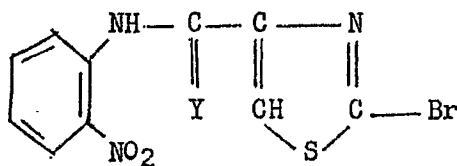
1.- Un procedimiento para la preparación de deri-
vados de bencimidazol de la fórmula general (I),

10



(en donde X es bromo), utilizados como ingredientes ac-
tivos en composiciones fungicidas, que comprende reducir
un compuesto de la fórmula general (IV)

20

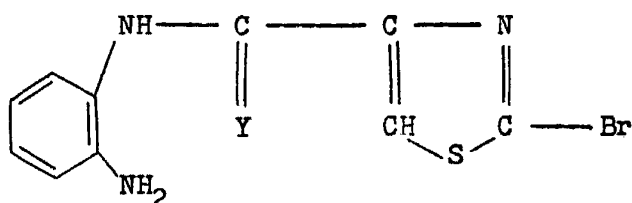


(en donde Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de

25.8.72

azufre o un grupo imino) en presencia de un ácido carboxí-
lico alifático inferior con hidrógeno naciente, y cicli-
sar el compuesto obtenido de la fórmula general (II).

5



10

(en donde Y tiene los significados arriba indicados) en
un medio ácido.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1, que comprende efectuar la reducción con
ácido fórmico y polvo de hierro.

15

3.- Un procedimiento de acuerdo con las
reivindicaciones 1 ó 2, en que la reducción se lleva a
cabo a una temperatura elevada, ventajosamente a 90 - 100°C.

20

4.- Un procedimiento de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que la ci-
clización se lleva a cabo en un medio de ácido mineral
diluido ventajosamente en ácido clorhídrico acuoso.

5.- Un procedimiento para la preparación
de derivados de bencimidazol.

25

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

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

01 AGU. 1974

Madrid,

P.A.

5

Alberto de Alarcón
P.O. 1.244

25.8.74

JLR/.

- 23 -
