



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	442.656	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		14-11-1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO			
524,587		18-11-1974	Estados Unidos
620,989		9-10-1975	" "

37 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A01N	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO QUIMICO CONSTITUIDO POR UN 1-(B-ARIL)ETIL-1,2,4-TRIAZOLCETAL-

27 ABR. 1977

71 SOLICITANTE (S)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
TURNHOUTSEBAAN 30; BEERSE, BELGICA
72 INVENTOR (ES)
GUSTAAF VAN REET, de nacionalidad belga. JAN HEERES, de nacionalidad danesa. LOURENS WALB, de nacionalidad danesa.
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos 1-(β -aril)etil-1H-1,2,4-triazol-cetales \acute{u} tiles por sus actividades antimicrobianas y reguladoras del crecimiento de las plantas.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la patente estadounidense n $^{\circ}$ 3.575.999 se describen los 1-(β -aril)etil-imidazol-cetales con propiedades antibacterianas y antif \acute{u} ngicas.

10

En la t \acute{e} cnic a anterior tambi \acute{e} n pueden encontrarse varios derivados de triazol, algunos de los cuales est \acute{a} n descritos como fungicidas o reguladores del crecimiento.

15

Entre otras diferencias, los compuestos de esta invenci \acute{o} n difieren de los derivados triaz \acute{o} licos de la t \acute{e} cnic a anterior en la naturaleza de la cadena lateral que est \acute{a} unida al \acute{a} tomo de nitr \acute{o} geno triaz \acute{o} lico.

20

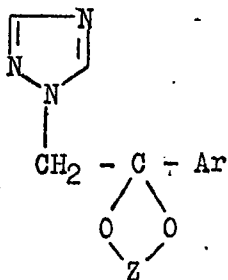
La t \acute{e} cnic a anterior sobre derivados triaz \acute{o} licos m \acute{a} s af \acute{i} n est \acute{a} representada tentativamente p \acute{o} r las siguientes referencias: Solicitud de patente holandesa 69/13028 y Patente francesa 2.200.012 - Derwent Week V25 - Pharm. p \acute{a} g.7.

25

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Esta invenci \acute{o} n se refiere a un nuevo grupo de compuestos qu \acute{i} micos y m \acute{a} s especialmente a derivados de 1H-1,2,4-triazol de f \acute{o} rmla:

1

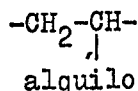


5

donde

Z es un radical alquileo seleccionado entre el grupo formado por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}- \\ | \quad | \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ y

10



donde el citado alquilo contiene de 1 a unos 10 átomos de carbono y

15

Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo sustituido, tienilo, halotienilo, naftilo y fluorenilo, donde el término "fenilo sustituido" significa un radical fenilo que contiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alquil(inferior)oxi, ciano y nitro.

20

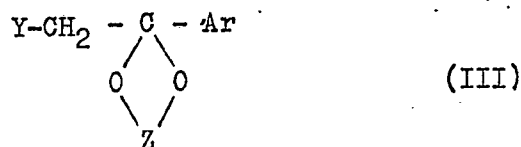
Las sales de adición de ácido terapéuticamente activas de los compuestos (I) anteriores también están comprendidas dentro de esta invención.

25

En el sentido utilizado en la definición anterior de Z, el término "alquilo" incluye los radicales hidrocarbonados de

1 cadena lineal y ramificada, de 1 a unos 10 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo y similares; en el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior" puede ser un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, de 1 a unos 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, hexilo y grupos alquilo similares y el término "halo" es genérico de los átomos de halógeno de peso molecular inferior a 127, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo.

Los cetales de fórmula (I) se obtienen fácilmente por reacción de 1H-1,2,4-triazol (II), previamente convertido en una sal metálica del mismo, como, por ejemplo, por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino, preferiblemente metóxido sódico, con un haluro de fórmula (III)



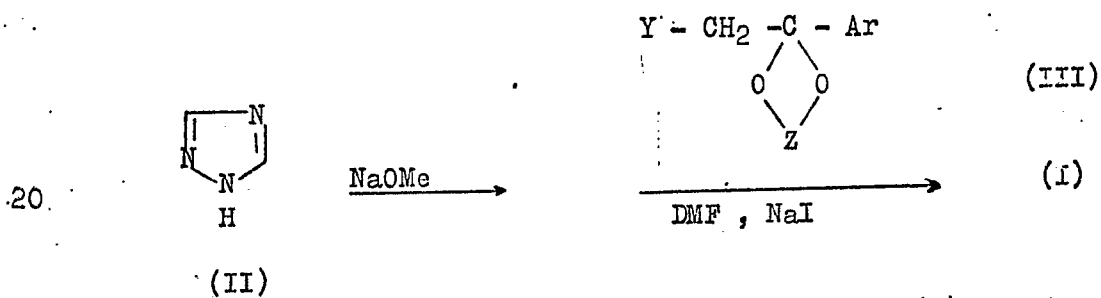
20 donde Ar y Z son los definidos anteriormente e Y es halógeno, preferiblemente bromo. La reacción del 1H-1,2,4-triazol (II) con (III) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico polar apropiado, inerte frente a la reacción, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, benzonitrilo y similares. Estos disolventes pueden

25

1 ser utilizados en combinación con otros disolventes orgánicos
 inertes frente a la reacción como, por ejemplo, benceno, me-
 5 tilbenceno, dimetilbenceno y similares. Cuando Y representa
 bromo o cloro, es apropiada la adición de un yoduro de metal
 alcalino como, por ejemplo, yoduro sódico o potásico. Son
 apropiadas las temperaturas algo elevadas para aumentar la
 velocidad de la reacción y en el caso preferido, la reacción
 se lleva a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla de
 reacción.

10 El cetál resultante de fórmula (I) se aísla después
 de la mezcla de reacción por medios convencionales y, si se
 desea, se purifica por procedimientos comunes de purificación
 como, por ejemplo, cristalización, extracción, trituración,
 cromatografía, etc.

15 El procedimiento anterior es ilustrado además por la
 siguiente representación esquemática:



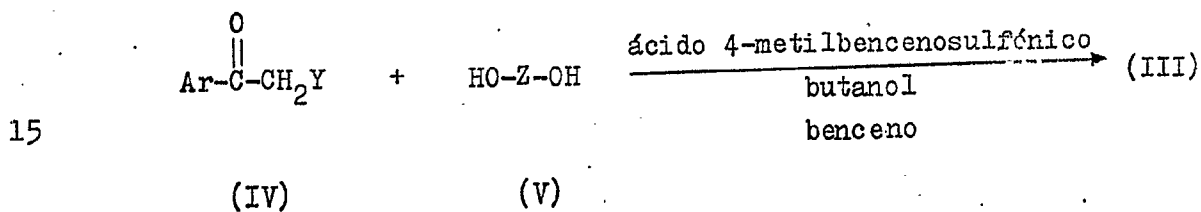
25 Los compuestos así obtenidos de fórmula (I), en forma
 básica, pueden ser convertidos en sus sales de adición de áci-
 do terapéuticamente útiles por reacción con un ácido apropia-
 do como, por ejemplo, un ácido inorgánico como un ácido halo-

1 hídrico, es decir, ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico; ácido sulfúrico, nítrico o tiocianico; un ácido fosfórico; un ácido orgánico como ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, α -hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanodioico, 1,4-butanodioico, (Z)-2-butenodioico, 5 (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-1,4-butanodioico, 2,3-dihidroxi-1,4-butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, benzoico, 3-fenilpropenoico, α -hidroxibencenoacético, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, 4-metilbenzenosulfónico, α -hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico, 10 2-fenoxibenzoico o 2-acetiloxibenzoico. Las sales se convierten a su vez en las sales libres correspondientes en la forma habitual, por ejemplo por reacción con un álcali como hidróxido sódico o potásico.

15 Los materiales de partida de fórmula (III), varios de los cuales son compuestos conocidos, pueden ser preparados por procedimientos conocidos. Estos compuestos donde Z está seleccionado entre el grupo formado por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 20 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y los métodos para su preparación están descritos en la patente estadounidense nº 3.575.999. En general, los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados por cetalización de una cetona apropiada de fórmula (IV) donde Ar e Y son los definidos anteriormente, con un diol apropiado de fórmula (V), siguiendo 25 procedimientos de cetalización conocidos que están descritos

1 en la bibliografía véase, [por ejemplo, Synthesis, 1974 (1), 23].

5 En un método preferido, ambas sustancias reaccionantes se calientan a reflujo durante varias horas con separación azeotrópica del agua en un disolvente orgánico apropiado; preferiblemente en presencia de un alcohol sencillo como, por ejemplo, etanol, propanol, butanol, pentanol y similares y en presencia de un ácido fuerte apropiado como, por ejemplo, áci-
10 do 4-metilbencenosulfónico. Los disolventes orgánicos adecuados que pueden utilizarse son, por lo tanto, por ejemplo hidrocarburos aromáticos como benceno, metilbenceno, dimetilben-
ceno y similares e hidrocarburos saturados como ciclohexano.



Las cetonas de fórmula (IV) son generalmente conocidas y pueden ser preparadas por métodos conocidos por los expertos en esta técnica.

20 Resulta evidente en la fórmula (I) que varios de los compuestos de esta invención contienen átomos de carbono asimétrico dentro de su estructura y, por consiguiente, pueden existir bajo diferentes formas isoméricas ópticas estereoquímicas. Más especialmente, cuando hay presente un grupo alqui-
25 lo en la posición 4 del núcleo de dioxolano, el átomo de car-

1 bono al que está unido y el átomo de carbono de la posición
2 del núcleo de dioxolano son asimétricos. Los isómeros ópti-
cos estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I) pueden
ser separados y aislados por métodos conocidos. Estos isó-
5 meros están comprendidos dentro de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición
de ácido son agentes útiles para combatir los hongos y bac-
terias. Como tales, los compuestos de esta invención son va-
liosos en el tratamiento de las plantas, animales y perso-
10 nas que sufren de microorganismos patógenos y en la destruc-
ción de los microorganismos sobre los materiales.

Los compuestos de esta invención son fungicidas agrí-
colas muy potentes. Son muy activos contra una amplia varie-
dad de hongos, como, por ejemplo, los responsables de la apa-
15 rición del mildiú pulverulento sobre diferentes especies ve-
getales, v.g. *Erysiphe graminis*, *Erysiphe polygoni*, *Erysiphe*
cichoacearum, *Erysiphe polyphaga*, *Podosphaera leucotricha*,
Sphaerotheca pannosa, *Sphaerotheca mors-uvae*, *Uncinula necator*,
etc, y otros hongos como, por ejemplo, *Venturia inaequalis*,
20 *Colletotrichum lindemuthianum*, *Fusarium oxysporum*, *Alternaria*
tenuis, *Thielaviopsis basicola*, *Helminthosporium gramineum*,
Penicillium digitatum, etc.

Son especialmente útiles debido a su acción profilácti-
ca así como curativa y sistémica. Su potente acción antifúngi-
ca contra los hongos fitopatógenos está más claramente ilus-
25

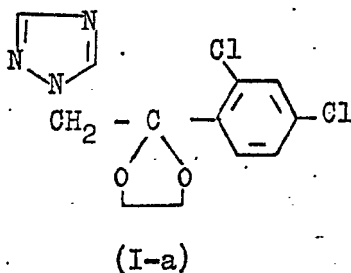
1

trada por los resultados obtenidos en los siguientes experi-
mentos.

5

En varios de estos experimentos se utilizó el compues-
to 1-[2(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol, (I-a), como miembro representativo de los compues-
tos de fórmula (I).

10



15

Se sobreentiende que los compuestos para los que se
presentan los resultados experimentales no se dan con fines
limitativos de la invención a los mismos sino solamente pa-
ra ilustrar la intensa actividad antifúngica de todos los
compuestos comprendidos en la fórmula (I).

20

A. Acción profiláctica de los compuestos de fórmula (I)
contra el *Erysiphe cichoracearum* sobre el pepino, por trata-
miento foliar.

25

Unas plantas jóvenes de pepino, de unos 10 días de
edad, se rocían con una solución acuosa que contiene 250,
100 o 10 ppm de compuesto a ensayar mientras los controles
se mantienen sin tratar. Después de secar las plantas, se
realiza una infección artificial con esporas de *Erysiphe*

1 cichoracearum, frotando ligeramente las plantas con una hoja muy infectada. Al cabo de 15 días de la infección artificial, se evalúa el grado de ataque fúngico contando el número de manchas por planta. Los resultados dados en la Tabla I
 5 son los valores medios de dos plantas y están expresados de acuerdo con el siguiente sistema de clasificación.

0 = 0 manchas por planta

1 = 1 a 5 manchas por planta

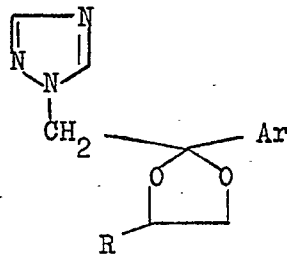
2 = 6 a 10 manchas por planta

10 3 = más de 10 manchas por planta.

TABLA I

Acción profiláctica de los compuestos (I) contra Erysiphe cichoracearum sobre plantas de pepino, por tratamiento foliar

15



20

Ar	R	Forma básica o salina	Clasificación antifúngica		
			250 ppm	100 ppm	10 ppm
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	base	-	0	0
C ₆ H ₅	H	base	-	3	-
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	base	0	-	-
25 3-Cl-C ₆ H ₄	H	base	-	2	-

1

TABLA I (continuación)

	Ar	R	Forma básica	Clasificación antifúngica		
			o salina	250 ppm	100 ppm	10 ppm
	2-Cl-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	-	0	-
5	4-Br-C ₆ H ₄	H	base	0	-	-
	2-Br-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	-	2	-
	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	1	-	-
	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
	4-F-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
10	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
	4-Cl-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂ ·H ₂ O	-	0	-
	2-naftilo	H	(COOH) ₂	0	-	-
	2,5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	0	-
	4-CN-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
15	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	3	-
	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	1	-	-
	2-tienilo	H	(COOH) ₂	-	2	-
	2-fluorenilo	H	base	0	-	-
	5-Cl-2-tienilo	H	base	-	2	-
20	3-Br,4-CH ₃ -C ₆ H ₃	H	base	0	-	-
	2-CH ₃ ,4-Br-C ₆ H ₃	H	base	-	2	-
	2-CH ₃ ,4-Cl-C ₆ H ₃	H	base	0	-	-
	3-Br-C ₆ H ₄	H	base	2	-	-
	4-I-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	0	-	-
25	3,5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	2	-

1

TABLA I (continuación)

	Ar	R	Forma básica o salina	Clasificación antifúngica		
				250 ppm	100 ppm	10 ppm
	2,3(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	0	-	-
5	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	base	1	-	-
	2,4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	1	-
	2,4,5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	H	(COOH) ₂	0	-	-
	2-Cl,4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	H	(COOH) ₂	-	2	-
	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	HNO ₃	0	-	-
10	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	-	0	0
	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	HNO ₃	-	0	0
	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	11/2(COOH) ₂	-	2	-
	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	HNO ₃	-	0	0
	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	HNO ₃	0	-	-
15	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₇ H ₁₅	HNO ₃	-	2	-
	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	HNO ₃	0	-	-

A1. Acción profiláctica contra *Erysiphe polyphaga* sobre el pepino, por tratamiento foliar.

20

Unas plantas jóvenes de pepino en la fase de una hoja se rocían con una solución acuosa que contiene 500, 250 o 125 ppm de (I-a) mientras los controles se mantienen sin tratar. La infección artificial con esporas de *Erysiphe polyphaga* se realiza frotando ligeramente las plantas con una hoja muy infectada al cuarto, sexto y octavo día después del tratamiento. Al

25

cabo de 18 y 34 días de tratamiento, se determina separadamen-

1 te el porcentaje de superficie de la hoja atacada por el hon-
go para las hojas infectadas y para las hojas recién desarro-
lladas. Los resultados dados en la Tabla I.1 son valores me-
dios de 5 plantas y están expresados en porcentaje de ataque
5 en comparación con las plantas no tratadas.

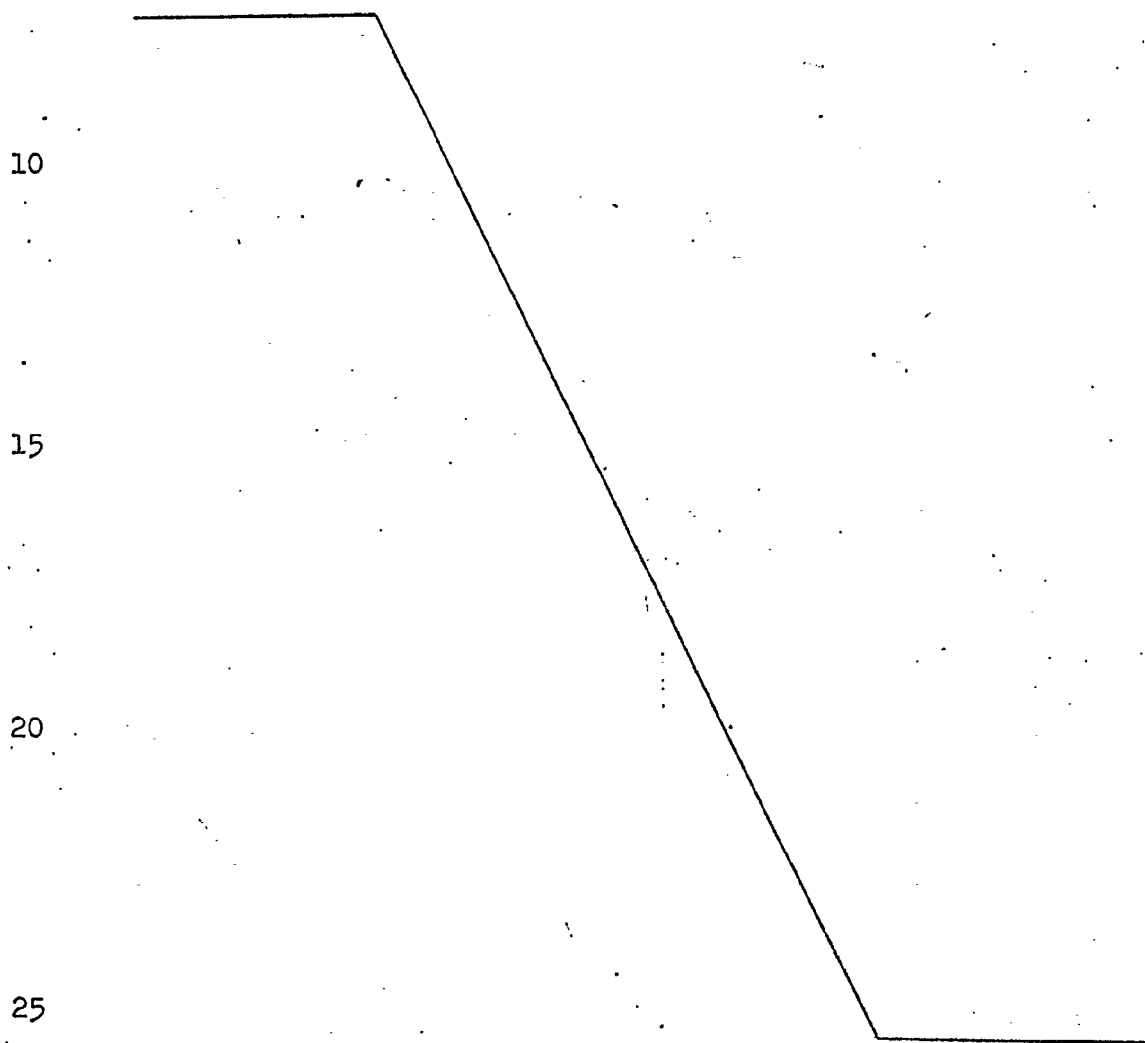


TABLA I.1

Actividad profiláctica de (I-a) contra Erysiphe polyphaga sobre el pino, por tratamiento foliar

Fecha de evaluación 18 días después del tratamiento 34 días después del tratamiento

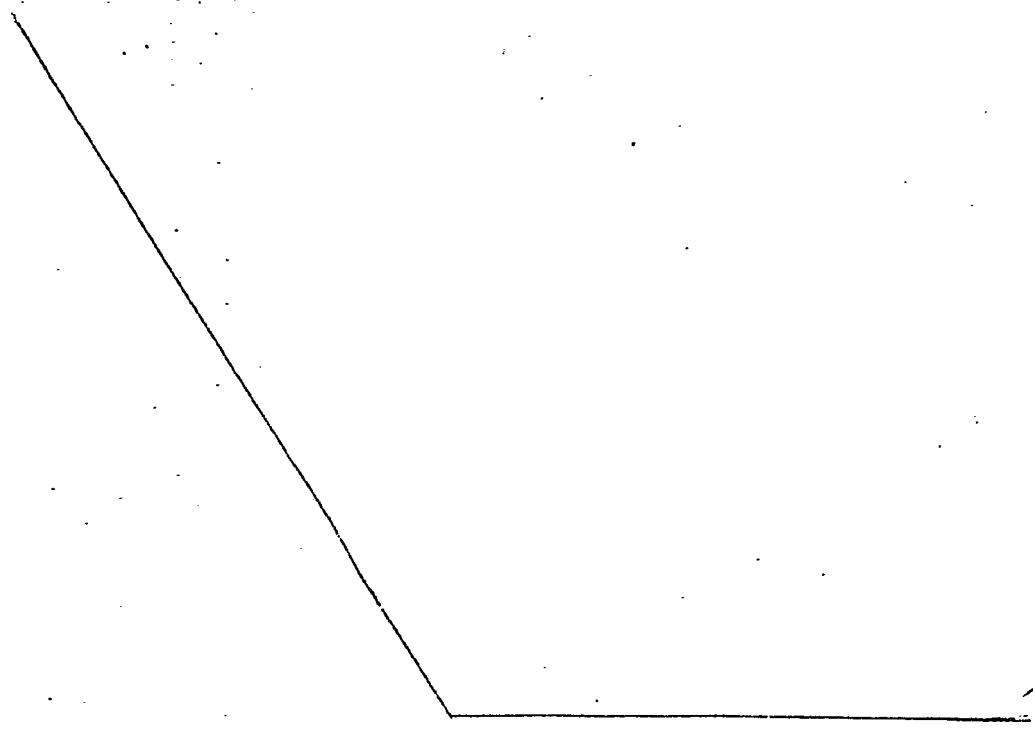
Infestado en el día indicado después del tratamiento	4		6		8		4		6		8	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Hojas infectadas (a) u hojas recién desarrolladas (b)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Concentración de (I-a) en la solución rociada	Sin tratamiento	500 ppm	250 ppm	125 ppm	0	0	0	0	0	0	0	0

phé polynhaga sobre el pepino, por tratamiento foliar

és del tratamiento 34 días después del tratamiento

<u>6</u>	<u>8</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>8</u>				
<u>b</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>a</u>	<u>b</u>

100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



1 B. Acción profiláctica contra *Erysiphe graminis* sobre
cebada, por tratamiento del terreno.

5 Unas plantas de cebada se tratan regándolas con 100 ml
por planta de una solución acuosa que contiene 1000, 100 o 10
ppm de (I-a). Los controles reciben el mismo volumen de la so-
lución que no contiene (I-a). La infección natural, que normal-
mente ocurre cuando las plantas se mantienen en el invemadero
en las proximidades de plantas infectadas, se evalúa 16 días
después del tratamiento contando el número de manchas sobre
10 las hojas. Se utilizaron 5 plantas por cada concentración y
los resultados de la Tabla II son los valores medios expresa-
dos en porcentaje de ataque en comparación con los controles.

TABLA II

15 Acción profiláctica del (I-a) contra *Erysiphe graminis* sobre
cebada, por tratamiento del terreno

<u>Dosis en mg (I-a)</u> <u>por planta</u>	<u>% de ataque frente</u> <u>al control</u>
Control	100
100 mg	0
20 10 mg	0
1 mg	53

C. Acción curativa contra *Erysiphe graminis* sobre ce-
bada, por tratamiento foliar.

25 Unas plantas de cebada atacadas por *Erysiphe graminis*
fueron rociadas con una solución acuosa conteniendo (I-a) a
la concentración indicada. Al cabo de 16 días después del tra-

1

TABLA IV

Acción profiláctica de (I-a) contra Podosphaera leucotricha
en plantitas de manzano, por rociada

5

<u>Concentración de (I-a)</u> <u>en la solución rociada</u>	<u>% de ataque en comparación</u> <u>con el control</u>
0	100
100 ppm	0
10 ppm	6

E. Actividad contra Thielaviopsis sp.

10

Unas rodajas de patata y puerro, de 5 mm de espesor, se sumergen en una solución acuosa de ensayo que contiene (I-a) a la concentración indicada. Después de la inmersión, las rodajas se colocan sobre papel de filtro, en una gran bandeja de plástico y la bandeja se cubre con un vidrio. Se realiza la infección artificial el mismo día del tratamiento, rociando las rodajas con una suspensión concentrada de esporas de Thielaviopsis sp. y las rodajas se incuban a la temperatura ambiente.

15

20

El crecimiento de hongos sobre las rodajas fué evaluado 6 días después del tratamiento estimando la superficie atacada por el hongo. Los resultados dados en la Tabla V están expresados como porcentaje de ataque en comparación con el control.

25

TABLA V

Actividad de (I-a) contra Thielaviopsis sp.

<u>Concentración de (I-a) en la solución de ensayo en ppm</u>	<u>% de ataque en comparación con el control</u>	
	<u>Patata</u>	<u>Puerro</u>
0	100	100
1000	0	0
100	0	0
10	0	42,8
1	11	100

Los compuestos de fórmula (I) también son muy activos contra una amplia variedad de hongos que son patógenos para los seres humanos y animales. Por ejemplo, son activos contra los hongos *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus fumigatus*, *Phialophora verucosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, etc. La excelente actividad contra *Candida albicans* es demostrada más claramente por los resultados obtenidos en los siguientes experimentos.

F. Actividad de (I-a) contra la candidosis del buche de los pavos.

Unos pavos jóvenes (14 días) son artificialmente infectados mediante purga en el buche de una suspensión que contiene $4 \cdot 10^6$ UFC (unidades formadoras de colonia) de *Candida albicans*.

1 Después de la infección, los animales reciben su
 dieta normal (grupo de control) o un pienso medicamentado que
 contiene 125 ppm de (I-a). Dos semanas después todos los pa-
 vos son sacrificados, se realizan cultivos del buche y se
 5 cuenta el número de colonias de Candida por gramo de buche.

Los resultados se encuentran en la Tabla VI.

TABLA VI

Número de colonias de Candida albicans por gramo de buche de
pavo tratado con (I-a) - (125 ppm) o placebo

10	<u>Tratamiento</u>	<u>Número del animal</u>	<u>Número de colonias de Candida por gramo de buches</u>
	Controles	1	3.520.000
		2	848.700
		3	3.132.000
		4	1.909.000
15	(I-a) (125 ppm)	1	0
		2	247.200
		3	6.742

20 Como demuestran los resultados de la Tabla VI, el compuesto (I-a) en la proporción de 125 ppm es muy eficaz contra la candidosis del buche en comparación con los controles correspondientes.

G. Actividad de (I-a) contra la candidosis vaginal en ratas.

25 Unas ratas hembra de 100 g de peso corporal son ovarioc-
 tomizadas e histerectomizadas. Alrededor de 3 semanas más tar-

1 de, todos los animales reciben una inyección subcutánea semanal de 100 mg de undecilato de estradiol y son infectados intravaginalmente con una suspensión que contiene 8.10^5 UFC de *Candida albicans*.

5 Después unos grupos de 4 ratas son tratados por vía oral, durante 14 días consecutivos, con disolvente (PEG 200) o (I-a). La dosis administrada del compuesto es de 40 mg/kg por vía oral. Se toman frotis vaginales de todos los animales al final del periodo de tratamiento (es decir, 14 días), se
10 cultivan sobre medio ágar de Sabouraud conteniendo penicilina (20 UI/ml) y estreptomycin (40 µg/ml) y después se cuenta el número de colonias de *Candida*.

La Tabla VII contiene los resultados obtenidos con (I-a) contra la candidosis vaginal en ratas.

15

TABLA VII

Número de animales por puntuación del cultivo

Tratamiento	Número de animales	Día después del tratamiento	Puntuación del cultivo [*]				
			0	1	2	3	4
20 Controles (PEG 200)	4	14	0	0	0	1	3
(I-a) (40 mg/kg por vía oral)	4	14	3	1	0	0	0

^{*} Puntuación del cultivo: 0 = no hay crecimiento
1 = 1-25 colonias
2 = 26-100 colonias

25

1 Puntuación del cultivo: 3 = más de 100 colonias

4 = innumerables colonias.

5 Como demuestran los resultados de la Tabla VII, el compuesto (I-a) es un agente muy potente contra la candidosis vaginal en ratas.

H. Actividad de (I-a) contra la candidosis sistémica en cobayas.

10 Unos cobayas machos adultos son infectados intravenosamente con *Candida albicans*, que induce una candidosis sistémica general.

Después unos grupos de 7 cobayas son tratados por vía oral durante 14 días consecutivos con disolvente (PEG 200) o (I-a). La dosis utilizada es de 40 mg/kg de peso corporal.

15 Cuatro días después del último día de tratamiento, todos los animales son sacrificados y los riñones son estirpados y cultivados en un medio ágar de Sabouraud conteniendo penicilina (20 UI/ml) y estreptomycinina (40 µg/ml), contándose el número de colonias aisladas de *Candida albicans* por gramo de riñón. La Tabla VIII muestra los resultados detallados obtenidos con el compuesto (I-a) contra la micosis profunda sistémica en cobayas.

20

25

1

TABLA VIII

	<u>Tratamiento</u>	<u>Número del animal</u>	<u>Número de colonias de Candida por gramo de riñón</u>
	Controles (PEG 200)	1	182
		2	2.838
5		3	25.220
		4	385
		5	19.800
		6	113
		7	345
10	(I-a) (40 mg/kg por vía oral)	1	0
		2	18
		3	0
		4	0
		5	0
15		6	53
		7	0

De los resultados de la Tabla VIII puede deducirse que el compuesto (I-a) es un agente extraordinariamente potente contra la micosis profunda sistémica en cobayas.

20

Aparte de sus efectos antimicrobianos, los compuestos de fórmula (I) poseen valiosas propiedades reguladoras del crecimiento de las plantas. Dependiendo de diferentes factores como especie de la planta en tratamiento y dosis del ingrediente activo administrada, el efecto observado puede ser una estimulación del crecimiento o una inhibición del mismo.

25

1 Como tales, los compuestos de esta invención son útiles como
reguladores del crecimiento de las plantas. Más especialmente,
pueden ser utilizados como inhibidores o retardantes del creci-
miento, especialmente como inhibidores del crecimiento de reto-
5 ños, por ejemplo en las plantas de tabaco. Bajo ciertas circuns-
tancias, sin embargo, también pueden ser utilizados como esti-
mulantes del crecimiento de las plantas.

 Las propiedades reguladoras del crecimiento de las
plantas de los compuestos de fórmula (I), que naturalmente es-
10 tán comprendidas dentro del alcance de esta invención, son
más claramente ilustradas por los resultados obtenidos en los
siguientes experimentos, donde el compuesto (I-a) fué utiliza-
do como elemento representativo de los compuestos de esta in-
vención. Los resultados obtenidos con el compuesto (I-a) no
15 se dan con objeto de limitar el alcance de la invención sino
solamente para ilustrar las útiles propiedades reguladoras del
crecimiento de las plantas de todos los compuestos comprendidos
por la fórmula (I).

 I. Efecto regulador del crecimiento sobre plantas de
20 tomate por tratamiento del terreno.

 En macetas separadas se plantan unas plantitas jóvenes
de tomate de 3,5 a 4 cm de altura. Cada maceta se riega con
una solución de ensayo que contiene la cantidad indicada de
(I-a). El crecimiento se evalúa determinando la longitud y el
25 peso de las plantas 28 días después del tratamiento. Los resul-

1 tados dados en la Tabla IX son valores medios de 5 plantas expresados en porcentaje en comparación con las plantas de control.

TABLA IX

5 Efecto regulador del crecimiento del (I-a) sobre plantas de tomate por tratamiento del terreno

	<u>Dosis de (I-a) en mg/planta</u>	<u>Longitud de las plantas en % con respecto al control</u>	<u>Peso de las plantas en % con respecto al control</u>
10	0	100	100
	10	114	118
	1	127	134
	0,1	122	116

15 J. Efecto regulador del crecimiento sobre la cebada por tratamiento foliar.

20 Unas plantitas de cebada en la fase de 3-4 hojas se rocían con una solución de ensayo que contiene (I-a) a la concentración indicada. El efecto sobre el crecimiento de las plantas es evaluado 24 días después del tratamiento, determinando el peso de las mismas. Los resultados dados en la Tabla X son los valores medios de 10 plantas expresados en porcentaje con respecto a los controles.

25

TABLA X

Efecto regulador del crecimiento de (I-a) sobre la cebada por
tratamiento foliar

<u>Concentración de (I-a) en la solución de ensayo en ppm</u>	<u>Peso medio de las plantas en porcentaje sobre el control</u>
0	100
125	126
60	116

K. Control del crecimiento de retoños en las plantas de tabaco.

Se cultivan unas plantas de tabaco de la variedad "Xanthi" en un invernadero y se despuntan en la fase de capullo temprano.

Al cabo de 5 días, se realiza un tratamiento foliar por rociada, con una suspensión acuosa del compuesto (I-a) en proporciones equivalentes a 3 y 1,5 kg i.a./Ha

Cada tratamiento es repetido tres veces. Doce días después de la aplicación, se determina el crecimiento del retoño subsiguiente en comparación con las plantas despuntadas y las plantas de control no tratadas.

Las reducciones registradas de crecimiento del retoño son del 100 % a la proporción de 3,0 kg/Ha y del 90 % a 1,5 kg/Ha.

L. Inhibición del crecimiento de las plantas de soja.

En unas macetas se cultivan unas plantas de soja de la variedad "Hark", en una cámara a 23°C, 20.000 Lux y un

1 periodo diurno de 14 horas. Después de haberse desplegado la
tercera hoja trifoliada, las plantas se rocían con una sus-
pensión acuosa del compuesto (I-a) a concentraciones de
1000, 500, 100 y 50 ppm de ingrediente activo.

5 El porcentaje de inhibición del crecimiento de las
plantas tratadas en combinación con el control fué determinado
al cabo de 14 días.

Se obtuvieron los siguientes resultados.

	<u>Tratamiento</u>	<u>% de inhibición del crecimiento</u>
10	(I-a) 1000 ppm i.a.	70 %
	500 ppm i.a.	40 %
	100 ppm i.a.	25 %
	50 ppm i.a.	0 %
	control	0 %

15 A la concentración de 1000 ppm, se observa un color
verde más intenso en el follaje.

Debido a la actividad antifúngica, antibacteriana y
reguladora del crecimiento antes mencionada, esta invención
proporciona valiosas composiciones que comprenden los ceta-
20 les (I) o sus sales de adición de ácido como ingrediente acti-
vo en un disolvente o diluyente o vehículo sólido, semisólido
o líquido y, además, proporciona un método eficaz para comba-
tir los hongos o el crecimiento bacteriano mediante el uso de
una cantidad efectiva antifúngica o antibacteriana de estos
25 cetales (I) o de sus sales. Los compuestos de esta invención

1 pueden ser utilizados en disolventes o diluyentes adecuados,
en forma de emulsiones, suspensiones, dispersiones o ungüentos,
sobre sustancias sólidas o semisólidas adecuadas como vehícu-
los, en jabones normales o sintéticos, detergentes o medios
5 dispersantes, si se desea, junto con otros compuestos que
ejercen efectos aracnicida, insecticida, ovicida, fungicida
y/o bactericida o junto con aditivos inactivos.

Los vehículos sólidos que son adecuados para la pre-
paración de las composiciones en forma de polvo son diversos
10 agentes distribuidores inertes, porosos y pulverulentos de ca-
rácter orgánico o inorgánico, como, por ejemplo, fosfato tri-
cálcico, carbonato cálcico, en forma de greda preparada o
piedra caliza molida, caolín, bolo, bentonita, talco,
kieselguhr y ácido bórico; también son portadores adecuados
15 el corcho en polvo, el serrín de madera y otros materiales pul-
verulentos finos de origen vegetal.

El ingrediente activo se mezcla con estos vehículos,
por ejemplo moliéndolo con ellos. Alternativamente, el vehícu-
lo inerte se impregna con una solución del componente activo
20 en un disolvente fácilmente volátil y después se elimina el
disolvente calentando o filtrando con succión a presión redu-
cida. Añadiendo agentes humectantes y/o dispersantes, estos
preparados pulverulentos también pueden hacerse fácilmente
mojables por el agua, de manera que se obtengan suspensiones.

25 Los disolventes inertes utilizados para la producción

1 de preparados líquidos deben ser preferiblemente no inflama-
bles y en lo posible han de ser inodoros y en lo posible no
tóxicos para los animales de sangre caliente o las plantas
que se encuentran en las proximidades. Los disolventes ade-
5 cuados para este fin son los aceites de elevado punto de
ebullición, por ejemplo de origen vegetal y los disolventes
de punto de ebullición más bajo con un punto de inflamación
de 30° como mínimo como, por ejemplo, polietilenglicol, iso-
propanol, dimetilsulfóxido, naftalenos hidrogenados y nafta-
10 lenos alquilados. Naturalmente, también es posible utilizar
mezclas de disolventes. Las soluciones pueden ser preparadas
en la forma habitual, si es necesario con ayuda de promotores
de la disolución. Otras formas líquidas que pueden ser utili-
zadas son las emulsiones o suspensiones del compuesto activo
15 en agua o en disolventes inertes adecuados o también los con-
centrados para la preparación de estas emulsiones que pueden
ser directamente ajustados a la concentración requerida. Pa-
ra este fin, el ingrediente activo, por ejemplo, se mezcla
con un agente dispersante o emulgente. El componente activo
20 también puede ser disuelto o dispersado en un disolvente iner-
te adecuado y mezclado simultánea o posteriormente con un
agente dispersante o emulsionante.

También es posible utilizar sustancias portadoras
semisólidas de carácter de unguento cremoso, pastoso o céreo,
25 a las que puede incorporarse el componente activo, si es ne-

1 cesario con ayuda de promotores de la disolución y/o emulgen-
tes. La vaselina y otras bases para cremas constituyen ejem-
plos de sustancias portadoras semisólidas.

5 Además, es posible utilizar el componente activo en
forma de aerosoles. Para este fin, el componente activo se
disuelve o dispersa, si es necesario con ayuda de disolventes
inertes adecuados como vehículos líquidos, tales como difluor-
diclorometano, que a la presión atmosférica hierve a una tempe-
ratura inferior a la temperatura ambiente o en otros disolven-
tes volátiles. De esta forma, se obtienen soluciones a pre-
10 sión que, cuando se pulverizan, forman aerosoles que son espe-
cialmente adecuados para controlar o combatir los hongos y
bacterias, v.g. en cámaras cerradas y naves de almacenamiento
y para su aplicación a la vegetación con objeto de erradicar
o evitar las infecciones por hongos o bacterias.
15

Los compuestos y composiciones de esta invención pue-
den ser aplicados por métodos convencionales. Por ejemplo,
el crecimiento fúngico o bacteriano o el material que ha de ser
tratado o protegido contra el ataque por los hongos o bacterias
20 pueden ser tratados con los compuestos de la invención y sus
composiciones por espolvoreo, rociada o pulverización, a brocha,
inmersión, untado, impregnación u otros medios adecuados.

25 Cuando los compuestos de la invención se emplean en
combinación con vehículos adecuados, por ejemplo en solución,
suspensión, polvos finos, polvos, ungüentos, emulsiones y for

1 mas similares, se observa una gran actividad dentro de una
gama muy amplia de diluciones. Por ejemplo, se ha encontrado
que unas concentraciones del ingrediente activo comprendidas
entre 0,1 y 10 % en peso, sobre el peso de la composición
5 empleada, son eficaces para combatir los hongos o bacterias.
Naturalmente, también pueden emplearse concentraciones más
altas si está justificado por la situación particular.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero
no limitar el alcance de esta invención. Salvo indicación en
contrario, todas las partes se dan en peso.
10

EJEMPLO 1

Una solución agitada y enfriada (0°C) de 30 partes de
1-(4-amino-2-metoxifenil)etanona en 360 partes de una solución
concentrada de ácido clorhídrico, 75 partes de agua y 30 par-
tes de ácido acético, es diazotada con una solución de 17,25
15 partes de nitrito sódico en 200 partes de agua. Después de
agitar durante 30 minutos a 0°C, la mezcla se vierte sobre
una solución de 30 partes de cloruro de cobre(I) en 240 par-
tes de una solución concentrada de ácido clorhídrico, con agi-
tación. La mezcla se calienta durante una hora a 60°C. Después
20 de enfriar a la temperatura ambiente, el producto se extrae dos
veces con 2,2'-oxi-bis-propano. Los extractos combinados se
lavan sucesivamente con agua, una solución diluída de hidróxi-
do sódico y de nuevo dos veces con agua, se secan, se filtran
25 y evaporan, dando 28 partes (76 %) de 1-(4-cloro-2-metoxife-

1 nil)etanona; p.f. 55°C.

EJEMPLO 2

5 A una mezcla agitada de 78,8 partes de 2-bromo-1-(4-bromo-2-metilfenil)-1-etanona y 200 partes de butanol se añaden 3 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico y 225 partes de benceno. Después se añaden gota a gota 33,5 partes de 1,2-etanodiol. Una vez completada la adición, se continúa
10 agitando durante la noche a la temperatura de reflujo, empleando un separador de agua. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se disuelve en 2,2'-oxi-bis-propano. La solución se agita con 15 partes de una solución concentrada de hidróxido sódico. Se separan las capas y la fase acuosa se extrae con 2,2'-oxi-bis-propano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralización, se secan, se filtran
15 y evaporan. El residuo sólido se cristaliza en metanol, dando 30,5 partes de 2-(bromometil)-2-(4-bromo-2-metilfenil)-1,3-dioxolano, p.f. 86°C.

EJEMPLO 3

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 y utilizando una cantidad equivalente de una 1-aril-2-bromo-1-etanona apropiada en lugar de la 2-bromo-1-(4-bromo-2-metilfenil)-1-etanona allí utilizada, se preparan los siguientes 2-aril-2-bromometil-1,3-dioxolanos:
25 4-[2-(bromometil)-1,3-dioxolan-2-il]benzonitrilo, p.f. 92,4°C y 2-(bromometil)-2-(2-naftalenil)-1,3-dioxolano, p.f. 64°C.

1 EJEMPLO 4

5 Se disuelven 57 partes de 1-(5-cloro-2-tienil)-1-etanona en 220 partes de 1,2-etanodiol a 50°C. Con agitación, se añaden gota a gota a lo largo de un periodo de una hora 64 partes de bromo sin calefacción externa. Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente, se añaden 4 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico y 360 partes de benceno. La mezcla se agita y calienta a reflujo durante la noche con un separador de agua. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se recoge en 2,2'-oxi-bis-propano. La solución resultante se lava sucesivamente una vez con una solución diluída de hidróxido sódico y tres veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se destila, dando 73,3 partes (64,5 %) de 2-(bromometil)-2-(5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano, p.e. 125-127°C a 0,1 mm de presión.

15 EJEMPLO 5

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 y utilizando una cantidad equivalente de una 1-aril-1-etanona apropiada en lugar de la 1-(5-cloro-2-tienil)-1-etanona allí utilizada, se preparan los siguientes 2-aril-2-(bromometil)-1,3-dioxolanos:

2-(bromometil)-2-(9H-fluoren-2-il)-1,3-dioxolano, p.f. 90°C

2-(bromometil)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,3-dioxolano, p.e.

126-130°C a 0,1 mm de presión

25 2-(bromometil)-2-(4-yodofenil)-1,3-dioxolano, p.f. 74°C

1 2-(bromometil)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3-dioxolano, p.f.
110°F y
2-(bromometil)-2-(2,4-dibromofenil)-1,3-dioxolano, p.f. 96°C.

EJEMPLO 6

5 A. A una solución agitada de 2,3 partes de sodio en
120 partes de metanol se añaden 6,9 partes de 1H-1,2,4-triazol
en 150 partes de dimetilformamida. El metanol se separa a la
presión normal hasta que la temperatura interna es de 130°C.
Después se añaden 25 partes de 2-(bromometil)-2-(2,4-dicloro-
10 fenil)-1,3-dioxolano. La mezcla de reacción se agita y se ca-
lienta a réflujo durante 3 horas. Se deja enfriar a la tempe-
ratura ambiente y se vierte sobre agua. El producto precipita-
do se separa por filtración y se cristaliza en éter di-isopro-
pílico (carbón activo), dando 12 partes de 1-[2-(2,4-dicloro-
15 fenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil] -1H-1,2,4-triazol, p.f.
109,9°C.

B. Seis partes de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-
2-il-metil] -1H-1,2,4-triazol se convierten en el nitrato en
2,2'-oxi-bis-propano. Después de enfriar, se filtra la sal y
20 se cristaliza dos veces en 2-propanona, dando 3 partes de ni-
trato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil] -1H-
1,2,4-triazol, p.f. 172,7°C.

C. Seis partes de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxo-
lan-2-il-metil] -1H-1,2,4-triazol se convierten en el sulfato
25 en 2,2'-oxi-bis-propano. El sulfato formado se filtra y se

1 cristaliza en 2-propanol. Se filtra el producto y se recris-
taliza en etanol (carbón activo) dando, después de seco, 6 par-
tes de sulfato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-
metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 207,1°C.

5

EJEMPLO 7

 A una solución agitada de 2,3 partes de sodio en 80
partes de metanol se añaden 6,9 partes de 1H-1,2,4-triazol y
2 partes de yoduro sódico en 100 partes de N,N-dimetilformami-
da. El metanol se separa a la presión normal hasta que la tem-
10 peratura interna es de 130°C. Después se añaden 34,4 partes
de 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1,3-dioxolano
y la mezcla se agita y calienta a reflujo durante 3 horas.
La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se ex-
trae dos veces con éter di-isopropílico. El extracto se lava
15 con agua y se añade un exceso de solución concentrada de áci-
do nítrico. El nitrato crudo se separa por filtración y se
cristaliza en una mezcla de 2-propanol y éter di-isopropí-
lico, dando 15 partes de nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-
metil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 137,8°C.

20

EJEMPLO 8

 A una solución agitada de metóxido sódico, preparada
a partir de 2,8 partes de sodio en 48 partes de metanol,
se añaden 8,3 partes de 1H-1,2,4-triazol. Después de agitar
durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 135
25 partes de N,N-dimetilformamida y se evapora el metanol. Des-

1. pués se añade una mezcla de 24,3 partes de 2-(bromometil)-2-
fenil-1,3-dioxolano y 3 partes de yoduro potásico y la mezcla
se agita y calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de
5. reacción se enfría a la temperatura ambiente y se vierte en
agua. Al raspar las paredes, precipita el producto. Se fil-
tra con succión, se lava con agua, se seca y se cristaliza en
una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bis-propano (1:5 en volumen),
dando 10,9 partes (43,7 %) de 1-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il-
metil)-1H-1,2,4-triazol, p.f. 127,3°C.

10

EJEMPLO 9

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y utilizando
una cantidad equivalente de un 2-aril-2-(bromometil)-1,3-dio-
xolano apropiado en lugar del 2-(bromometil)-2-fenil-1,3-dio-
xolano allí utilizado, se obtienen los siguientes 1,2,4-tri-
15 azoles:

1-[2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-tria-
zol, p.f. 160,1°C

1-[2-(3-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol,
p.f. 113,9°C

20

1-[2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol,
p.f. 135,9°C

1-[2-(3-metilfenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol,
p.f. 105,4°C

25

1-[2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol,
p.f. 115,4°C y

1 1-[2-(3-nitrofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol,
p.f. 154,1°C.

EJEMPLO X

5 A una solución agitada de metóxido sódico, preparada
a partir de 1,6 partes de sodio en 48 partes de metanol,
se añaden 4,9 partes de 1H-1,2,4-triazol. Después de agitar
durante una hora a la temperatura ambiente, se añaden 135 par-
tes de N,N-dimetilformamida. El metanol se destila a la pre-
sión normal hasta que la temperatura interna es de 130°C. Des-
10 pués se añaden sucesivamente 17,4 partes de 2-(bromometil)-
2-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-dioxolano y 3 partes de yoduro po-
tásico. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante la
noche. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla
de reacción se vierte en agua. Al rascar las paredes, precipi-
15 ta el producto que se filtra y se lava con agua. El producto,
disuelto en triclorometano, se purifica por cromatografía en
columna de gel de sílice, empleando una mezcla de triclorome-
tano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fraccio-
nes puras y se evapora el eluyente. El residuo se crisaliza
20 en una mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y metanol (9:1 en vo-
lumen), dando 9,3 partes (55,5 %) de 1-[2-(2,3,4-triclorofenil)-
1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 181,4°C.

EJEMPLO 11

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 y utilizan-
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-

1 piados, se preparan los siguientes 1,2,4-triazoles:
1-[2-(9H-fluoren-2-il)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-tria-
zol, p.f. 186,8°C,
1-[2-(5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
5 triazol, p.f. 117,4°C
1-[2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol, p.f. 120,7°C
1-[2-(4-bromo-2-metilfenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol, p.f. 148,1°C y
10 1-[2-(4-cloro-2-metilfenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol, p.f. 147,9°C.

EJEMPLO 12

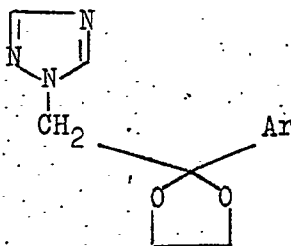
15 A una solución agitada de metóxido sódico, preparada
a partir de 2,8 partes de sodio en 56 partes de metanol,
se añade una mezcla de 8,3 partes de 1H-1,2,4-triazol y 135
partes de N,N-dimetilformamida. El metanol se separa a presión
normal hasta que se alcanza una temperatura interna de 130°C.
Después se añade una mezcla de 27,8 partes de 2-(bromometil)-
2-(2-clorofenil)-1,3-dioxolano y 3 partes de yoduro potásico.
20 La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 6 horas.
Se deja enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambien-
te, se vierte en agua y el producto se extrae tres veces con
1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se lavan dos veces
25 con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se con-
vierte en la sal etanodioato en 4-metil-2-pentanona. Se fil-

1 tra la sal y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona dando
 16 partes de etanodioato de 1-[2-(2-clorofenil)-1,3-dioxo-
 lan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 156,5°C.

EJEMPLO 13

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 y utilizan-
 do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
 piados, se preparan las siguientes sales etanodioato de 1,2,4-
 triazol:

10



15

	<u>Ar</u>	<u>Sal ácida</u>	<u>punto de fusión</u>
	2-Br-C ₆ H ₄	(COOH) ₂	172,1°C
	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	155,6°C
	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	177,1°C
	4-F-C ₆ H ₄	(COOH) ₂	185,5°C
20	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	151,2°C
	4-Cl-C ₆ H ₄	(COOH) ₂ ·H ₂ O	169,1°C
	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	187,1°C
	2-naftalenilo	(COOH) ₂	175 °C
	2,5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	(COOH) ₂	173,7°C
25	4-CN-C ₆ H ₄	(COOH) ₂	186,3°C

Ar	Sal ácida	Punto de fusión
3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	(COOH) ₂	182,2°C
2-tienilo	(COOH) ₂	144,5°C
2,4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	(COOH) ₂	190,3°C

5 EJEMPLO 14

A una solución agitada de metóxido sódico, preparada a partir de 2,3 partes de sodio en 48 partes de metanol, se añaden 6,9 partes de 1H-1,2,4-triazol. Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 135 partes de N,N-dimetilformamida. El metanol se separa por destilación a presión normal hasta que se alcanza una temperatura interna de 130°C. Después se añaden sucesivamente 3 partes de yoduro potásico y 16,4 partes de 2-(bromometil)-2-(o-metoxifenil)-1,3-dioxolano. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua y la solución resultante se extrae tres veces con triclorometano. Los extractos combinados se lavan cuatro veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal etanodioato en 4-metil-2-pentanona. La sal se filtra y cristaliza en una mezcla de 2-propanona y 2,2'-oxi-bis-propano (2:1 en volumen), dando 5,5 par-

1 tes (26 %) de etanodioato de 1-[2-(2-metoxifenil)-1,3-dioxolan-
2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 166,4°C.

EJEMPLO 15

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14 y emplean-
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se preparan las siguientes sales etanodioato de 1,2,4-
triazol:

etanodioato de 1-[2-(4-yodofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-
1H-1,2,4-triazol, p.f. 169,8°C

10 etanodioato de 1-[2-(3,5-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-
1H-1,2,4-triazol, p.f. 204,4°C

etanodioato de 1-[2-(2,3-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-me-
til]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 188,4°C

15 etanodioato de 1-[2-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3-dioxolan-2-il-
metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 173,2°C

etanodioato de 1-[2-(2,4,5-triclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-
metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 178,4°C y

etanodioato de 1-[2-(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-2-il-
metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 188,2°C.

20

EJEMPLO 16

A una mezcla agitada de 9,5 partes de 1H-1,2,4-tria-
zol y 225 partes de N,N-dimetilformamida se añaden poco a
poco 4,2 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %.
Después de agitar hasta que cesa la formación de espuma, se
25 añaden 16 partes de 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-

1 propil-1,3-dioxolano y se continúa agitando durante 5 horas
a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se en-
fría y se vierte en agua. El producto se extrae tres veces
5 con 2,2'-oxi-bis-propano. Los extractos combinados se lavan
con agua, se seca, se filtran y evaporan. El residuo se puri-
fica por cromatografía en columna sobre gel de sílice utili-
zando una mezcla de triclorometano y 2 % de metanol como elu-
yente. Se recoge la primera fracción y se evapora el eluyente.
El residuo se convierte en la sal nitrato en 2,2'-oxi-bis-
10 propano. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de
2-propanona y éter de petróleo, dando 8,2 partes (45 %) de
nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-
il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 132,6°C.

EJEMPLO 17

15 A una solución agitada de metóxido sódico, preparada
a partir de 3,8 partes de sodio en 40 partes de metanol, se
añaden 11,5 partes de 1H-1,2,4-triazol y 225 partes de N,N-
dimetilformamida. El metanol se separa por destilación has-
ta que se alcanza una temperatura interna de 150°C. Después
20 de la adición de 19 partes de 2-(bromometil)-2-(2,4-dicloro-
fenil)-4-etil-1,3-dioxolano, la mezcla se agita y se calien-
ta a reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción
y se vierte en agua. El producto se extrae tres veces con
2,2'-oxi-bis-propano. Los extractos combinados se lavan con
25 agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica

1 por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una
mezcla de triclorometano y 2 % de metanol como eluyente. Se
recoge la primera fracción y se evapora el eluyente. El resi-
duo se convierte en el nitrato en 2,2'-oxi-bis-propano. Se fil-
5 tra la sal y se recristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pen-
tanona y 2,2'-oxi-bis-propano, dando 10,5 partes (49 %) de
nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1,3-dioxolan-2-il-
metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 119,8°C.

EJEMPLO 18

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan las siguientes sales de adición de ácido de
1,2,4-triazol:

sesquitanodioato de 1-[4-butil-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dio-
15 xolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 111,6°C

nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-pentil-1,3-dioxolan-2-
il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 130,3°C

nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-hexil-1,3-dioxolan-2-il-
metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 106,2°C

20 nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-heptil-1,3-dioxolan-2-
il-metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 96,8°C y

nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-octil-1,3-dioxolan-2-il-
metil]-1H-1,2,4-triazol, p.f. 110,6°C.

EJEMPLO 19

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 6-A, a excep-

1 ción de que el 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxo-
lano allí utilizado se sustituye por una cantidad equivalente
de un 2-(bromometil)-2-aryl-1,3-dioxolano apropiado, se obtie-
nen respectivamente los siguientes compuestos de fórmula (I):
5 1-[2-(2,4,6-triclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol
1-[2-(2,6-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol
1-[2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
10 triazol.

EJEMPLO 20

Puede utilizarse el procedimiento del Ejemplo 7 para
preparar compuestos de fórmula (I) donde Z es $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Por consiguiente, empleando una cantidad
15 equivalente de un 2-aryl-2-(bromometil)-4-metil-1,3-dioxola-
no apropiado o 2-aryl-2-(bromometil)-4,5-dimetil-1,3-dioxola-
no apropiado, se obtienen respectivamente los siguientes com-
puestos en forma de la sal de nitrato:

1-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxolan-2-il-metil)-1H-1,2,4-triazol
20 1-[2-(4-clorofenil)-4-metil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol
1-[2-(2-clorofenil)-4-metil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol
25 1-[4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol

- 1 1-[2-(4-metoxifenil)-4-metil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-
1,2,4-triazol
1-[4,5-dimetil-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-
1H-1,2,4-triazol
- 5 1-(4,5-dimetil-2-fenil-1,3-dioxolan-2-il-metil)-1H-1,2,4-
triazol y
1-[2-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-
1,2,4-triazol.

EJEMPLO 21

10 El procedimiento del Ejemplo 6-A puede ser utilizado
para preparar los compuestos de fórmula (I) donde Z es
-CH₂-CH₂-CH₂-. Por consiguiente, empleando una cantidad equi-
valente de un 2-aryl-2-(bromometil)-1,3-dioxano apropiado co-
mo material de partida, se obtienen los siguientes triazoles
15 respectivamente:

- 1-(2-fenil-1,3-dioxan-2-il-metil)-1H-1,2,4-triazol
1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxan-2-il-metil]-1H-1,2,4-
triazol
- 1-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol
- 20 1-[2-(4-metilfenil)-1,3-dioxan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol
1-[2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol
1-[2-(2-tienil)-1,3-dioxan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol y
1-[2-(2-naftil)-1,3-dioxan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol.

EJEMPLO 22

25 Las composiciones de acuerdo con esta invención se

1 emplean en las formas habituales utilizadas para el control
de hongos o bacterias, por ejemplo como suspensiones, polvos
para espolvoreo, soluciones, ungüentos y similares. Los si-
5 guientes ejemplos ilustrarán todavía mejor la invención,
siendo las partes en peso salvo indicación en contrario:

(1) SUSPENSION:

1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan- 2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol	1 kg
xileno técnico	2 litros
agente tensoactivo	350 ml

10 agua, diluir hasta la concentración deseada de ingrediente

activo.

El 1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-
1H-1,2,4-triazol forma una suspensión acuosa estable cuando
15 se disuelve en el xileno y se emulsiona con el agente tenso-
activo.

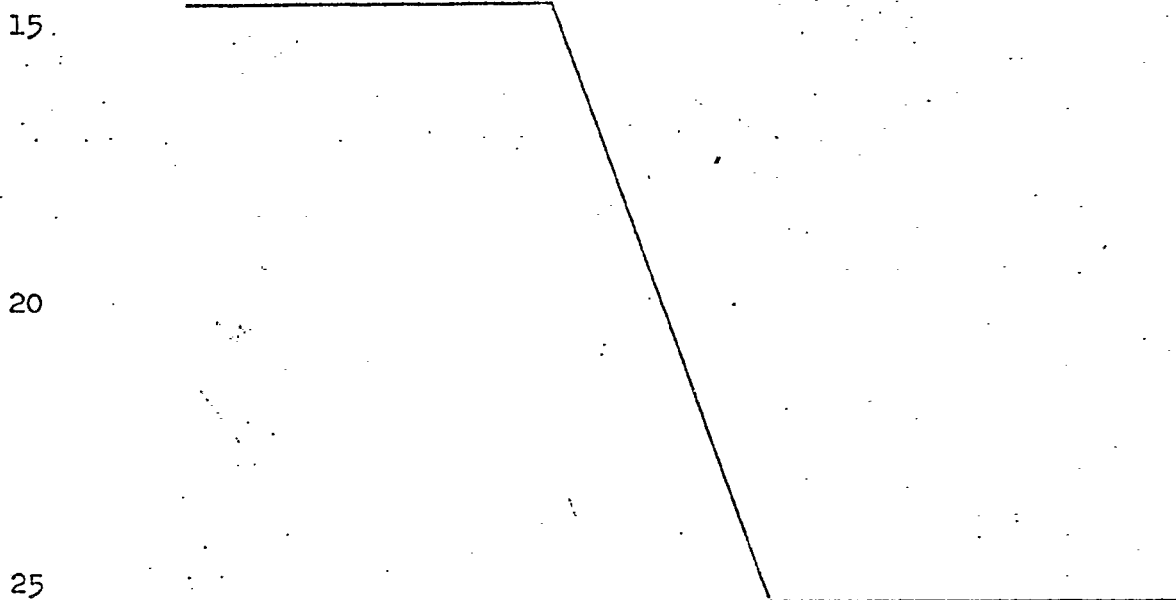
(2) POLVO DE ESPOLVOREAR: Se muelen 20 partes de 1-
[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol
20 con 360 partes de talco en un molino de bolas, después se aña-
den 8 partes de oleína y se continúa moliendo y finalmente la
mezcla se combina con 4 partes de cal apagada. El polvo que
se forma puede ser rociado satisfactoriamente y tiene buen
poder adhesivo. Puede ser utilizado para espolvorear o para
proteger las plantas.

25 (3) SOLUCION: Se disuelven 5 partes de 1-[2-(2,4-di-

1 clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol en
95 partes de naftaleno alquilado y se utiliza como pulveriza-
ción para el tratamiento de los objetos infectados por hongos
ó sobre paredes, suelos u otros objetos para evitar la
5 infeccion causada por los hongos.

(4) UNGUENTOS: Se disuelven 10 partes de 1-[2-(2,4-
diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol en
una mezcla licuada caliente de 400 partes de polietilengli-
col 400 y 590 partes de polietilenglicol 1500. La solución
10 se agita durante el enfriamiento y se utiliza como unguento
para el tratamiento contra hongos y bacterias.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta debera' recaer sobre las siguientes:



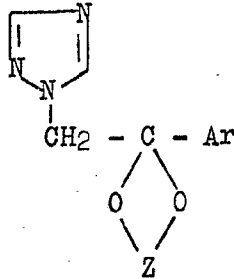
1

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto químico constituido por un 1-(β-aryl)etil-1H-1,2,4-triazol-cetal de fórmula

10



15

o sales de adición de ácido del mismo, terapéuticamente activas, donde

Z es un radical alquileno constituido por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{alquilo})-$, donde dicho alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono y

20

Ar es fenilo, fenilo sustituido, tienilo, halotienilo, naftilo o fluorenilo y donde "fenilo sustituido" significa un radical fenilo que contiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alquil(inferior)oxi, ciano o

25

1 nitro;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar una sal metálica de un compuesto de fórmula

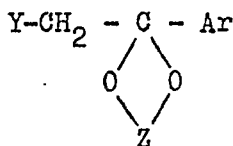
5



II

con un compuesto de fórmula

10



15

donde Y es halógeno, preferiblemente en un disolvente orgánico polar apropiado, inerte frente a la reacción, a temperaturas elevadas y, si se desea, separar y aislar los isómeros ópticos estereoquímicos de los productos obtenidos - por procedimientos conocidos y además, si se desea, preparar sales de adición de ácido terapéuticamente activas de dichos productos.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por 1-[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol y sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas, caracterizado por hacer reaccionar - 1H-1,2,4-triazol con 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adición de -

25

1 ácido del mismo, terapéuticamente activa.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol o sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas, caracterizado por hacer reaccionar 1H-1,2,4-triazol con 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido del mismo, terapéuticamente activa.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol o sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas, caracterizado por hacer reaccionar 1H-1,2,4-triazol con 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido del mismo, terapéuticamente activa.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol o sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas, caracterizado por hacer reaccionar 1H-1,2,4-triazol con 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-propil-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido del mismo, terapéuticamente activa.

1

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-pentil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol o sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas, caracterizado por hacer reaccionar 1H-1,2,4-triazol con 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-pentil-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido del mismo, terapéuticamente activa.

5

10

7. Se reivindica por último como objeto sobre el - que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO QUIMICO CONSTITUIDO POR UN 1- (P-ARIL)ETIL-1H-1,2,4-TRIAZOL CETAL.

15

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

20

Madrid, 14 Noviembre 1.975

BERNARDO UNGRÍA

P.P.



25