

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 21 -461.148	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION I 29-7-77 6 NOV. 1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
31650/76	29 de julio de 1.976	Inglaterra
54111/76	24 de diciembre de 1.976	"
18863/77	5 de mayo de 1.977	"

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

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE IMIDAZOL O 1,2,4-TRIAZOL

71 SOLICITANTE (S)

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Imperial Chemical House, Millbank, Londres S.W.1. Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

Margaret Claire Shephard, Paul Anthony Werthington,
James John Bates.

73 TITULAR (ES)

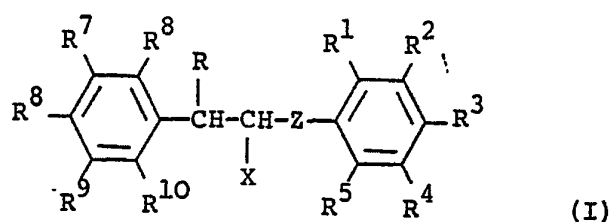
74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar ciertos compuestos heterocíclicos consistentes en derivados de imidazol o de 1,2,4-triazol. Los compuestos obtenidos tienen utilidad para combatir infecciones fungales en las plantas.

5

En particular, la invención se relaciona con un procedimiento para preparar un compuesto heterocíclico de fórmula (I):



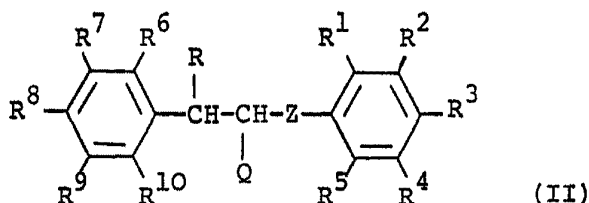
10 en la que R es alquilo, alquenoilo o alquinilo que tiene hasta 6 (preferiblemente hasta 4) átomos de carbono, arilo sustituido o insustituido (por ejemplo, fenilo), aralquilo sustituido o insustituido (por ejemplo, bencilo), ciano, alcocarbonilo (por ejemplo, alcoxi (C₁₋₄) carbonilo, por ejemplo metoxi- o etoxi-carbonilo) o trihalometilo (por ejemplo, trifluormetilo),

15 Z es C = O o un derivado del mismo (por ejemplo, un cetal, hidrazona, semicarbazona, oxima o imina), cada radical R¹ a R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes, representa hidrógeno, halógeno, fenilo (particularmente en la posición 4 del anillo),

20 alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro o aminomono- ó di-(alquilo C₁₋₄)-, aril- ó aralquil-sustituido o amino insustituido, siendo hidrógeno por lo menos cuatro de los radicales R¹ a R¹⁰, y X es imidazol-1-ilo ó 1,2,4-triazol-1-ilo, o una sal de adición de ácido o complejo metálico de dicho compuesto; caracterizado porque

25 se hace reaccionar un imidazol ó 1,2,4-triazol, o una sal o

complejo metálico del mismo, con una alfa-halocetona de fórmula (II):



5 en la que Q es halógeno (preferiblemente bromo o cloro) y R, R¹ a R¹⁰ y Z se definen como anteriormente.

10 Los compuestos contienen centros quirales. Los compuestos se obtienen en general en forma de mezclas racémicas. Sin embargo, estas u otras mezclas se pueden separar en los isómeros individuales por métodos conocidos en la técnica.

Los grupos arilo y las mitades arilo de los grupos aralquilo tienen adecuadamente hasta 10 átomos de carbono; las mitades alquilo de los grupos aralquilo tienen convenientemente hasta 4 átomos de carbono.

15 Sustituyentes adecuados en los grupos arilo (por ejemplo fenilo) son halógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo (n- ó i-propilo) y butilo (n-, i- ó t-butilo)), nitro, trifluormetilo, ciano, fenilo, alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi o etoxi) o (alquilenos C₁₋₄)dioxo (por ejemplo, metilendioxo). Los grupos arilo y aralquilo tienen adecuadamente 1, 2
20 ó 3 sustituyentes. Como ejemplo de un grupo fenilo sustituido adecuado se puede mencionar el clorofenilo (por ejemplo, p-clorofenilo). Los grupos aralquilo (por ejemplo, bencilo) pueden estar sustituidos en el anillo con los grupos anteriores
25 o pueden estar sustituidos en las mitades alquilo de los mismos

con los grupos mencionados anteriormente para el grupo R.

Ejemplos de grupos alquilo, alqueno, alquino y alcoxi adecuados son metilo, etilo, propilo (n- ó iso-propilo), butilo (n-, iso- ó t-butilo), alilo, propinilo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El halógeno puede ser fluor, cloro, bromo o yodo.

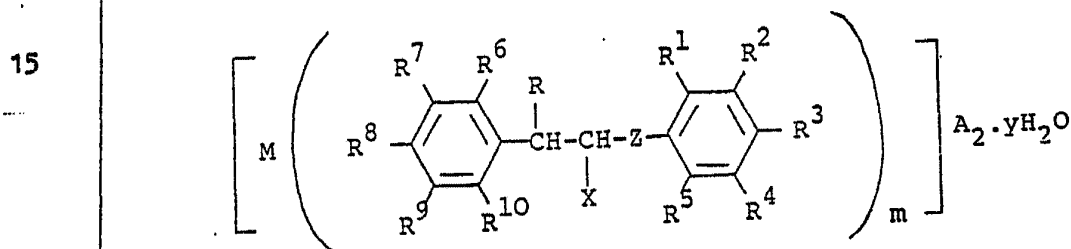
Preferiblemente todos los radicales R^1 a R^5 y/o todos los radicales R^6 a R^{10} son hidrógeno o uno o dos de los radicales R^1 a R^5 y/o uno o dos de los radicales R^6 a R^{10} son halógeno, siendo el resto hidrógeno. Especialmente preferidos son aquellos compuestos en donde R^3 , R^6 y/o R^8 son halógeno (particularmente fluor, cloro o bromo), siendo el resto hidrógeno.

El compuesto preparado por el proceso de la invención es con preferencia aquel en donde R es alquilo, alqueno o alquino con hasta 4 átomos de carbono, fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , nitro, trifluorometilo, ciano, fenilo, alcoxi C_{1-4} o (alqueno C_{1-4})dioxo, bencilo opcionalmente sustituido en el anillo con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , nitro, trifluorometilo, ciano, fenilo, alcoxi C_{1-4} o (alqueno C_{1-4})dioxo y/o sustituidos en el átomo de carbono alfa con alquilo, alqueno o alquino con hasta 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, ciano, (alcoxi C_{1-4})carbonilo o trihalometilo, Z es $C=O$ o un derivado del mismo tal como un cetal, hidrazona, semicarbazona, oxima o imina, cada radical R_1 a R_{10} , que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno, halógeno, fenilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , nitro o amino mono- ó di-(alquilo C_{1-4})-, fenil- ó bencil-sustituido o amino insustituido, siendo hidrógeno por lo menos seis de los radicales R_1 a R_{10} , y X es imidazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo,

o una sal de adición de ácido o un complejo metálico del mismo. Especialmente preferidos son aquellos compuestos en donde R es alquilo C₁₋₄, fenilo, clorofenilo (por ejemplo, 4-clorofenilo) o ciano, Z es C = O, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁹ y R¹⁰ son todos hidrógeno, cada radical R³, R⁶ y R⁸, que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno, fluor, cloro o bromo y X es 1,2,4-triazol-1-ilo, o una sal de adición de ácido o un complejo metálico de los mismos.

Sales de adición de ácido adecuadas son las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, nítrico, sulfúrico, acético u oxálico.

El complejo metálico es convenientemente uno que incluye cobre, zinc, manganeso o hierro. Preferiblemente tiene la fórmula:



en la que R, Z, R¹ a R¹⁰ y X se definen como anteriormente, M es un metal, A es un anión (por ejemplo, un anión cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o fosfato), m es 2 ó 4 e y es 0 ó un entero de 1 a 12.

20 Ejemplos específicos de los compuestos se ofrecen en la Tabla I en donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁹ y R¹⁰ son todos elbs hidrógeno, Z es C = O y X es 1,2,4-triazol-1-ilo

(compuestos 1 a 45) o imidazol-1-ilo (compuestos 46 a 57).

TABLA I

COMPUESTO NO.	R	R ³	R ⁶	R ⁸	PUNTO DE FUSION (°C)	
1	Me	H	H	H	166-168	
5	2	Me	Cl	H	H	163-165 ^o
3	Me	Cl	H	Cl	163-165 ^o	
4	Me	Cl	H	F	151-153 ^o	
5	Et	Cl	H	H	125-126 ^o	
6	n-Bu	Cl	H	H	aceite	
10	7	n-Pr	Cl	H	H	102-104 ^o
8	C ₆ H ₅	Cl	H	H	157-159 ^o	
9	p-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	Cl	174-176 ^o	
10	C ₆ H ₅	H	H	H	168-170 ^o	
11	p-Cl-C ₆ H ₄	H	H	H	192-194 ^o	
15	12	Me	P	H	H	152-156 ^o
13 [*]	Me	P	H	P	aceite	
14 [*]	Me	P	H	P	123-125 ^o	
15	Et	F	H	H	80-83 ^o	
16 [*]	n-Bu	F	H	H	aceite	
20	17	Me	F	H	Cl	109-111 ^o
18 [*]	Me	F	H	F	128-129 ^o	
19 ^x	Me	F	H	F	128-129 ^o	
19 ^x	n-Pr	F	H	H	60-64 ^o	
20 ^o	Et	F	H	Cl	123-125 ^o	
25	21 ^o	Et	F	H	Cl	115-117 ^o
22	Me	Cl	H	Br	138-141 ^o	
23	n-Pr	F	H	Cl	112-115 ^o	
24	n-Bu	F	H	Cl		
25	Me	H	H	Cl	126-128 ^o	

TABLA I (Continuación)

COMPUESTO NO.	R	R ³	R ⁶	R ⁸	PUNTO DE FUSION (°C)
	Me	F	H	Br	
	Me	H	H	Br	115-118°
5	CN	Cl	H	Cl	
	CN	H	H	Cl	
	CN	F	H	Cl	
	Me	H	Cl	Cl	150-151°
	Me	Cl	Cl	Cl	129-131°
10	Me	F	Cl	Cl	135-138°
	Et	H	H	F	
	Et	F	H	F	
	Et	Cl	H	F	125-126°
	n-Pr	H	H	F	
15	n-Pr	Cl	H	F	
	n-Pr	F	H	F	
	Me	Br	H	Cl	174-175°
	Me	H	H	F	148-149°
	Et	Cl	H	F	aceite
20	n-Bu	F	H	F	102-105°
	Me	H	F	H	155-157°
	Me	Cl	F	H	162-164°
	Me	H	H	H	
	Me	H	H	Cl	
25	Me	H	H	F	
	Me	Cl	H	H	
	Me	Cl	H	Cl	
	Me	Cl	H	F	
	Et	Cl	H	H	
	Et	Cl	H	Cl	193-195°
30	Et	Cl	H	F	
	Me	F	H	H	
	Me	F	H	Cl	
	Me	F	H	F	

* Los compuestos 14 y 18 son diastereoisómeros entre sí;
el compuesto 13 es una mezcla de estos diastereoisómeros.

^x Estos compuestos son mezclas de diastereoisómeros.

^o Estos compuestos son diastereoisómeros entre sí.

5 ⁺ Estos compuestos son diastereoisómeros simples.

El procedimiento se puede realizar en ciertos casos calentando simplemente los reactantes entre sí en ausencia de un disolvente o diluyente, pero preferiblemente está presente un disolvente. Disolventes adecuados son los disolventes no hidroxílicos tales como acetonitrilo (que es el preferido),
10 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano y tetrahidrofurano. Los disolventes hidroxilados (por ejemplo, metanol y etanol) se pueden emplear bajo ciertas circunstancias, cuando la presencia de los grupos hidroxilo no interfiera con el progreso
15 de la reacción.

El procedimiento se puede realizar también en presencia de una base, pero preferiblemente está presente un imidazol o triazol para separar el HX liberado de la reacción. Otras bases adecuadas incluyen hidruro sódico (aunque no se
20 utiliza cuando se emplea un disolvente o diluyente hidroxilado), carbonatos de metal alcalino (tal como carbonato potásico) e hidróxidos de metal alcalino (tal como hidróxido potásico). La temperatura a la cual se puede realizar la reacción dependerá de la elección de los reactantes, disolvente y base,
25 pero en general la mezcla de reacción se calienta bajo reflujo.

El procedimiento comprende generalmente disolver los reactantes en un disolvente y, después de dejar proceder la reacción, se aísla el producto por separación del disolvente
30 in vacuo. El imidazol o triazol sin reaccionar se puede separar por extracción con un disolvente adecuado el cual se lava en-

tonces con agua. Si se desea, se puede realizar luego la cristalización u otro proceso de purificación (por ejemplo, cromatografía). La cromatografía es un medio adecuado para separar los diastereoisómeros.

5 El material de partida de alfa-halocetona se puede preparar por cualquier método descrito en la literatura.

Las sales de adición de ácido y los complejos metálicos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma conocida. Por ejemplo, los complejos se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto sin complejar con una sal metálica en un disolvente adecuado. Los compuestos son activos como fungicidas, particularmente contra las enfermedades:

10 Piricularia oryzae en arroz,
Puccinia recondita, Puccinia striiformis y otros añublos
15 en trigo, Puccinia hordei, Puccinia striiformis y otros añublos sobrecebada y añublos sobre otros anfitriones, por ejemplo café, manzanas, vegetales y plantas hornamentales,
Plasmopara viticola en vides
Erysiphe graminis (mildeu pulverulento) sobre cebada y trigo
20 y otros mildews pulverulentos sobre diversos anfitriones tales como Sphaerotheca fuliginea en cucurbitas (por ejemplo, pepino), Podosphaera leucotricha en manzanas y Uncinula necator en vides
Cercospora arachidicola en cacahuets y otras especies de Cercospora sobre, por ejemplo, remolacha, plátanos y sojas,
25 Botrytis cinerea (moho gris) sobre tomates, fresa, vides y otros anfitriones,
Phytophthora infestans (tizón) sobre tomates,
Venturia inaequalis (costra) sobre manzanas.

30 Algunos de los compuestos tienen también una amplia gama de actividades contra hongos in vitro. Tienen ac-

tividad contra varias enfermedades de post-cosecha sobre frutos (por ejemplo, Penicillium digatatum y italicum en naranjas y Gloesporium musarum en plátanos). Otros compuestos son activos como agentes de revestimiento de semillas contra: Fusarium spp., Septoria spp., Tilletia spp. (es decir, añublo, una enfermedad portada por las semillas de trigo), Ustilago spp., y Pyrenophora spp. en cereales. Ciertos compuestos tienen también actividad contra Rhizoctonia solani, que constituye una enfermedad importante del algodón y del arroz.

10 Los compuestos tienen también ciertas actividades reguladoras del crecimiento de las plantas (particularmente un efecto de achicamiento sobre el crecimiento vegetativo de plantas mono- y di-cotiledóneas) y actividades antibacteriales (por ejemplo, contra Erwinia amylovora) y actividades antivirales (por ejemplo, contra el virus del tabaco), así como actividad herbicida y algicida.

15 Los compuestos se pueden utilizar como tales para fines fungicidas, pero más convenientemente se formulan en composiciones para dicho empleo. Las composiciones comprenden un compuesto de fórmula general (I) o una sal o complejo del mismo como anteriormente se ha definido, y un vehículo o diluyente. Los compuestos, sales y complejos se pueden emplear para combatir enfermedades fungales en una planta, aplicándolos a la planta, a la semilla de la planta o al foco de la planta o semilla.

25 Los compuestos se pueden emplear para combatir hongos de plantas y tratar plantas o semillas de diversos modos, por ejemplo se pueden aplicar, formulados o sin formular, directamente al follaje de una planta que está infectada o que probablemente se infectará, o pueden aplicarse también a los

30

5 arbustos y árboles, a las semillas o a otros medios en los
cuales crecen las plantas, arbustos o árboles o en los cuales
han de plantarse, o bien se pueden pulverizar, espolvorear o
aplicarse como una formulación de crema o pasta. La aplicación
puede realizarse a cualquier parte de la planta, arbusto o
árbol, por ejemplo al follaje, tallos, ramas o raíces, o a la
tierra que rodea las raíces, o a la semilla antes de plantarse.

10 El término "planta" tal y como aquí se utiliza
incluye germinaciones, arbustos y árboles. Por otra parte, el
método de la invención incluye el tratamiento preventivo, pro-
tector, profiláctico y erradicante.

15 Los compuestos se utilizan preferiblemente para
fines agrícolas y hortícolas en forma de una composición. El
tipo de composición empleado en cualquier caso dependerá del
fin particular proyectado.

20 Las composiciones pueden tener la forma de polvos
de espolvoreo o gránulos que comprenden el ingrediente activo
y un diluyente o vehículo sólido, por ejemplo, caolín, bento-
nita, kieselguhr, dolomita, carbonato de calcio, talco, magne-
sia en polvo, tierra de batán, yeso, tierra de Hewitt, tierra
de diatomeas y arcilla caolínica. Las composiciones para el
revestimiento de semillas, por ejemplo, pueden comprender un
agente (por ejemplo, un aceite mineral) para favorecer la adhe-
sión de la composición a la semilla.

25 Las composiciones pueden tener también la forma
de polvos o granos dispersables que comprenden un agente humec-
tante para facilitar la dispersión en líquidos del polvo o de
los granos, pudiendo contener también cargas y agentes de sus-
pensión.

30 Las dispersiones o emulsiones acuosas se pueden

preparar disolviendo el o los ingredientes activos en un disolvente orgánico, conteniendo opcionalmente agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes, y añadiendo entonces la mezcla a agua la cual puede contener también agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes. Disolventes orgánicos adecuados son dicloruro de etileno, alcohol isopropílico, propilenglicol, alcohol de diacetona, tolueno, queroseno, metilnaftaleno, los xilenos y tricloroetileno.

Las composiciones a utilizarse como pulverizaciones pueden tener también la forma de aerosoles en donde la formulación se mantiene en un recipiente bajo presión en presencia de un propulsor, por ejemplo fluortriclorometano o diclorodifluormetano.

Incluyendo aditivos adecuados, por ejemplo aditivos para mejorar la distribución, poder adhesivo y resistencia a la lluvia sobre las superficies tratadas, las distintas composiciones se pueden adaptar mejor para diversas finalidades.

Los compuestos, sales y complejos se pueden utilizar como mezclas con fertilizantes (por ejemplo, con fertilizantes nitrogenados o fosforados). Se prefieren las composiciones que comprenden solamente gránulos de fertilizante que incorporan al compuesto, por ejemplo revestido con los mismos.

Las composiciones pueden tener también la forma de preparados líquidos para utilizarse como baños o pulverizaciones que generalmente son dispersiones o emulsiones acuosas que contienen el ingrediente activo en presencia de uno o más agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes o de suspensión. Estos agentes pueden ser agentes catiónicos, aniónicos o no aniónicos. Agentes catiónicos adecuados son los compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio.

Agentes aniónicos adecuados son los jabones, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecibencenosulfonato de sodio, lignosulfonato de sodio, calcio o amonio, butilnaftaleno sulfonato y una mezcla de diisopropil- y triisopropil-naftalenosulfonatos de sodio).

Agentes no iónicos adecuados son los productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes grasos, tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico, o con alquilfenoles, tales como octil- o nonil-fenol y octil-cresol. Otros agentes no iónicos son los ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga y anhídridos de hexitol, los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno y las lecitinas. Agentes de suspensión adecuados son los coloides hidrófilos (por ejemplo, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa sódica) y las gomas vegetales (por ejemplo, goma de acacia y goma de tragacanto).

Las composiciones para utilizarse como dispersiones o emulsiones acuosas se suministran generalmente en forma de un concentrado que contiene una elevada proporción del o de los ingredientes activos, diluyéndose el concentrado con agua antes de su empleo. Estos concentrados deben ser frecuentemente capaces de soportar el almacenamiento durante largos periodos y son capaces, después de dicho almacenamiento, de diluirse con agua al objeto de formar preparados acuosos que permanezcan homogéneos durante un tiempo suficiente para permitir su aplicación por los equipos convencionales de pulverización. Los concentrados pueden contener convenientemente 10-85 %, en general 25-60%, en peso del o de los ingredientes activos. Cuando

se diluye para formar preparados acuosos, tales preparados pueden contener diversas cantidades del o de los ingredientes activos, en función de la finalidad proyectada, pero se puede emplear un preparado acuoso que contiene 0,0005 % ó 0,01 a 10% en peso del o de los ingredientes activos.

Las composiciones pueden comprender también otros compuestos que tengan actividad biológica (por ejemplo, sustancias estimulantes del crecimiento, tales como giberelinas y otros compuestos que tienen actividad fungicida o insecticida complementaria), así como agentes estabilizantes, por ejemplo epóxidos (por ejemplo, epiclorhidrina). El otro compuesto fungicida puede ser uno que sea capaz de combatir enfermedades de espigas de cereales (por ejemplo, trigo) tal como Septoria, Gibberella, Helminthosporium y el complejo de moho fuliginoso.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

EJEMPLO 1

2-(1,2,4-triazol-1-il)-3-fenilbutirofenona (Compuesto 1)

Etapa 1:

Se añaden gota a gota 0,02 moles de bromo a una solución agitada de 0,02 moles de 2-(alfa-metilbencil)acetofenona en 20 ml de éter dietílico seco, a 5º, en 1 hora. El éter se separa in vacuo y el residuo se redisuelve en 100 ml de éter, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y a continuación con agua (4 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La separación del disolvente proporciona un sólido que tras la recristalización en éter de petróleo (40 - 60º) proporciona 2-bromo-3-fenilbutirofenona, p.f. 69-71º.

5 Etapa 2: Se refluje en 100 ml de metiletilcetona, durante 36 horas, 0,02 moles de 2-bromo-3-fenil-butirofenona, 0,02 moles de 1,2,4-triazol y 0,04 moles de carbonato potásico. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtra y el disolvente se separa in vacuo. La recristalización del residuo en etanol/éter de petróleo (60-80º) proporciona el compuesto del título como un sólido incoloro, p.f. 166-168º.

Análisis $C_{18}H_{17}ON_3$ requiere: %C, 74,2; %H, 5,8; %N, 14,4
%C, 74,4; %H, 6,1; %N, 14,5

10

EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra dos de las composiciones fungicidas.

(1) Concentrado emulsionable

15 Compuesto 13 . 200 g/kg
Arylan SBC, ácido 100 g/kg
Arylan PWS 200 g/kg
Dimetilformamida hasta 1 kg

(2) Polvo utilizado como revestimiento de semilla

20 Compuesto 14 250 g/kg
Dodecibenceno 30 g/kg
Talco 52 hasta 1 kg.

EJEMPLO 3

25 Los compuestos se ensayan contra varias enfermedades fungales foliares de las plantas. La técnica empleada es la siguiente.

30 Las plantas se hacen crecer en abono para tiestos John Innes (No. 1, o en semillas, según sea adecuado) en mini-tiestos de 4 cm de diámetro. Se coloca una capa de arena fina en el fondo del tiesto para facilitar la absorción del compuesto de ensayo por las raíces.

Los compuestos del ensayo se formulan moliéndolos con perlas con Tween 20 acuoso o bien como una solución en acetona/etanol la cual se diluye a la concentración requerida inmediatamente antes de su empleo. Para las enfermedades del follaje, se pulverizan 100 ppm de suspensiones a.i. sobre el follaje y se aplica a las raíces de la misma planta por vía de la tierra. (Las pulverizaciones se aplican hasta una retención máxima y los embebidos de las raíces hasta una concentración final equivalente a 40 ppm aproximadamente a.i./tierra seca). Cuando las pulverizaciones se aplican a cereales, se añade Tween 20, para dar una concentración final de 0,1 %.

En la mayoría de los ensayos, el compuesto de ensayo se aplica a la tierra (raíces) y al follaje (por pulverización) uno o dos días antes de inocularse la planta con la enfermedad. Se hace una excepción en el ensayo sobre Erysiphe graminis, en el cual las plantas se inoculan 24 horas antes del tratamiento. Después de la inoculación, las plantas se ponen en un ambiente adecuado para permitir que tenga lugar la infección y a continuación se incuban hasta que la enfermedad se encuentra lista para evaluarse. El periodo entre la inoculación y la evaluación varía entre 4 y 14 días, según la enfermedad y ambiente.

El control de la enfermedad se registra mediante la siguiente clasificación:

4 = Ninguna enfermedad

3 = 0-5 %

2 = 6-25%

1 = 26-60 %

0 = > 60%

Los resultados se muestran en la Tabla II.

TABLA II

CONTROL ENFERMEDAD							
<u>Compues</u> <u>to No.</u>	<u>Puccinia</u> <u>recon-</u> <u>dita</u> en trigo	<u>Phytoph-</u> <u>thora</u> <u>infestans</u> en toma- tes	<u>Plasmo-</u> <u>para</u> <u>viticola</u> en vides	<u>Piricu-</u> <u>laria</u> <u>oryzae</u> en arroz	<u>Cercos-</u> <u>pora</u> <u>arachidi-</u> <u>cola</u> en caca- huetes	<u>Botrytis</u> <u>cinerea</u> en tomates	<u>Erysiphe</u> <u>graminis</u> en cebada
1	4	0	2	0		2	4
2	3-4	0*	0	0-1		0-1	4
3	3-4	0	0	0-2*		0	4
4	3*	2-3	0	1-3		3	4
5	3	0	0	1		3-4	4
6	3	0	0	0-2		2	4
7	3	0	0	2-3		2	4
8	3-4	0	0	1-2			4
9	3	0	0	0		3	3
10	3-4	0	0	0		0	4
11	1-2	0	0	0-1		2	3-4
12	4	0	0	1-2		1-2	4
13	4	1-2	0	0-2		0	3-4
14	4	0-1	0	1-3		3	4
15	3-4	0	0	1-2		3	4
16	3-4	0	3-4	0	0-1	1-2	4
17	4			2-3		1	4
18	3-4	0	0	0	2-3	3-4	4
19	4	0	0-3	0	2	3	4
20	4	0	3	0-1	3	3	4

TABLA II (Continuación)

CONTROL ENFERMEDAD							
<u>Compues</u> <u>to</u>	<u>Puccinia</u> <u>recon-</u> <u>dita</u> en trigo	<u>Phytoph-</u> <u>thora</u> <u>infestans</u> en toma- tes	<u>Plasmo-</u> <u>para</u> <u>viticola</u> en vides	<u>Piricu-</u> <u>laria</u> <u>oryzae</u> en arroz	<u>Cercos-</u> <u>pora</u> <u>arachidi-</u> <u>cola</u> en caca- huetes	<u>Botrytis</u> <u>cinerea</u> en tomates	<u>Erysiphe</u> <u>graminis</u> en cebada
21	4	1	0	0	3	0	4
22	3	0	0	0	3	0	4
23		0	2	1		3	
24							
25	4	1	0	0	2	3	4
26							
27	4	1	2	0	1	2	3
28							
29							
30							
31		0	0	1		2	
32							
33		0	0	3		3	
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40	2	0	0	0	0	0	4

* Ensayo a 50 ppm.

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra la actividad protectora (a 50 ppm) de los compuestos contra varias enfermedades fungales de los frutos.

5 La actividad de los compuestos contra el mildew pulverulento de la manzana (Podosphaera leucotricha) y contra el mildew pulverulento de la vid (Uncinula necator), se determina del siguiente modo.

10 Pequeñas plantas de manzano (Jonathan) y vid, de 3 semanas aproximadamente de edad y que crecen en minitiestos (diámetro: 3 cm), se pulverizan primero con la solución o suspensión del compuesto del ensayo, se deja secar durante la noche en un invernadero y a continuación se infectan, al día siguiente, con esporas de la enfermedad colocándolas en un espacio cerrado y permitiendo que las esporas de la enfermedad, insufladas
15 en dicho espacio, sedimenten sobre las plantas en un periodo de 4 a 6 horas.

Se realiza una evaluación del porcentaje de enfermedad sobre las hojas de las plantas (después de 8 días para las manzanas y 9 a 10 días para las vides).
20

El ensayo contra la costra de la manzana (Venturia inaequalis) se lleva a cabo del siguiente modo:

Se trata Venturia inaequalis como un parásito obligado, transfiriéndose las esporas del hongo de planta en planta por derivación del cultivo de la placa de agar que asegura un
25 hongo muy patogénico.

Las hojas infectadas se separan de las plantas almacenadas 13 días después de la inoculación. Se retiran las esporas de las hojas por agitación en un pequeño volumen de agua desionizada, se cuentan y a continuación se ajustan a 100.000
30

5 esporas/ml. Esta suspensión se pulveriza sobre los laterales inferiores de hojas germinantes de manzanas limpias de 3 variedades igualmente susceptibles, es decir Jonathan, Granny Smith y Red Delicious. Las germinaciones infectadas se colocan inmediatamente en una cabina de alta humedad a 19°C y se dejan allí durante 48 horas. Después de este periodo de incubación, las plantas se colocan en un invernadero para desarrollar la enfermedad. La enfermedad se evalúa fácilmente transcurridos 12 ó 13 días desde la inoculación.

10 El compuesto del ensayo se aplica 24 horas después de la inoculación.

El sistema de evaluación empleado es idéntico al de los ensayos fungicidas en cereales. La Tabla III muestra los resultados obtenidos.

15 TABLA III

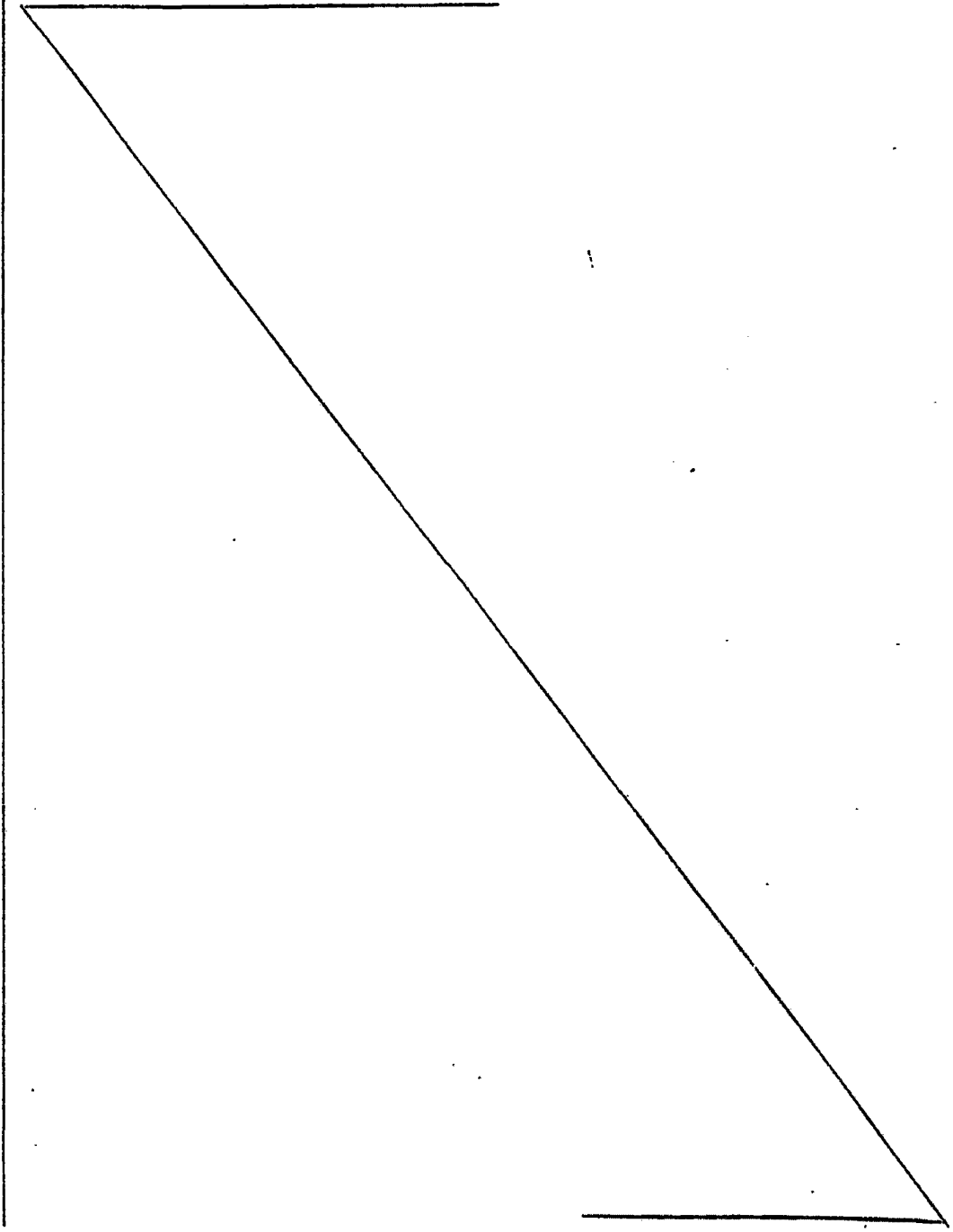
Compuesto No.	CONTROL ENFERMEDAD		
	<u>Podosphaera leucotricha</u> en manzanas	<u>Uncinula necator</u> en vides	<u>Venturia inaequalis</u> en manzanas
1	0	1-2	0
2	1	2	0
3	1	4	1
4	2	4	2
5	3	4	0-2
6	4	4	2
7	2	4	1
8	1	4	1
9	0	1	
10	0	4	
11	0	1	0
12	2	4	4

TABLA III (Continuación)

Compuesto No.	CONTROL ENFERMEDAD		
	<u>Podosphaera leucotricha</u> en manzanas	<u>Uncinula necator</u> en vides	<u>Venturia inaequalis</u> en manzanas
13	4	4	4
14	4	4	4
15	1	4	0
16	4	4	2
17	4	4	3
18	2	1	2
19	4	4	2
20	4	4	4
21	4	4	4
22	0	4	1
23	4	4	3
24			
25	1	4	2
26			
27	2	4	1
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40	0	2	0

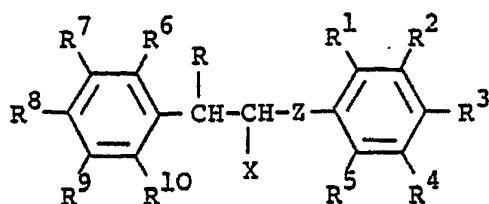
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



REIVINDICACIONES

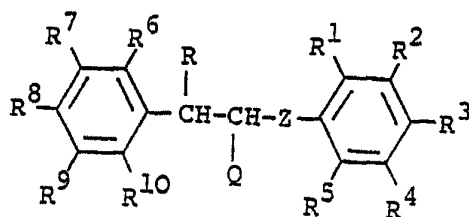
1.- Procedimiento para preparar derivados de imidazol ó 1,2,4-triazol, de fórmula:



5 en la que R es alquilo, alquenido o alquinilo con hasta 6 átomos de carbono, arilo sustituido o insustituido, aralquilo sustituido o insustituido, ciano, alcóxicarbonilo o trihalometilo, Z es C=O o un derivado del mismo, cada R^1 a R^{10} , que pueden ser iguales o distintos, es hidrógeno, halógeno, fenilo,

10 alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , nitro o amino mono- ó di-(alquil C_{2-4})-, aril- o aralquil-sustituido o insustituido, siendo hidrógeno al menos cuatro de R^1 a R^{10} , y X es imidazol-1-ilo ó 1,2,4-triazol-1-ilo; o sus sales de adición de ácido y complejos metálicos de los mismos; caracterizado porque comprende

15 hacer reaccionar imidazol ó 1,2,4-triazol o una sal o complejo metálico de los mismos, con un compuesto de fórmula general (II):



en donde R, R^1 a R^{10} y Z se definen como anteriormente y Q es halógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de fórmula general (I), R es alquilo, alquenilo o alquinilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno, alquilo C₁₋₄, nitro, trifluormetilo, ciano, fenilo, alcoxi C₁₋₄ o (alquilen C₁₋₄)dioxo, bencilo opcionalmente sustituido en el anillo con uno, dos o tres átomos de halógeno, alquilo C₁₋₄, nitro, trifluormetilo, ciano, fenilo, alcoxi C₁₋₄ o (alquilen C₁₋₄)dioxo y/o sustituido en el átomo de carbono alfa con alquilo, alquenilo o alquinilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, ciano, (alcoxi C₁₋₄)carbonilo o trihalometilo, Z es C=O o un derivado del mismo como un cetal, hidrazona, semicarbazona, oxima o imina, cada R¹ a R¹⁰, que pueden ser iguales o distintos, es hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro o amino mono- o di-(alquilo C₁₋₄)-, fenil- o bencil-sustituido o insustituido, siendo hidrógeno al menos seis de R¹ a R¹⁰ y X es imidazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R es alquilo C₁₋₄, fenilo, clorofenilo o ciano, Z es C=O, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁹ y R¹⁰ son todos hidrógeno, cada R³, R⁶ y R⁸, pueden ser iguales o distintos, es hidrógeno, fluor, cloro o bromo y X es 1,2,4-triazol-1-ilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de fórmula general (I), R es alquilo, alquenilo o alquinilo con hasta 6 átomos de carbono o fenilo sustituido o insustituido, o una sal de adición de ácido o complejo metálico del mismo.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de fórmula general (I), R es

alquilo C_{1-4} y cada uno de R^1 a R^{10} , que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , nitro o amino mono- ó di-(alquil C_{1-4})-, aril- ó aralquil- sustituido o insustituido, o una sal de adición de ácido del mismo.

5

6.- Procedimiento para preparar derivados de imidazol ó 1,2,4-triazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 JUL. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. G.
 por p. firmado: J. Suarez Diaz

