

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

18 ES	11 NUMERO	10 A1
21	23 FECHA DE PRESENTACION	
	478079	23 FEB. 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**

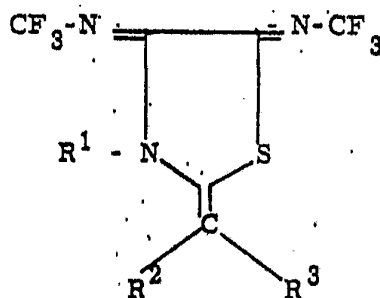
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
P 28 08 227.1		25 de febrero de 1.978	Rep. Federal Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C02D, A01N		
24 TITULO DE LA INVENCION			
Procedimiento para preparar derivados de trifluormetilimino-tiazolidina.			
71 SOLICITANTE (S)			
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.			
72 INVENTOR (ES)			
Dr. Klaus Grohe, Dr. Hans-Joachim Scholl, Dr. Volker Paul, Dr. Wilhelm Brandes, Dr. Paul-Ernst Frohberger.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
GOMEZ-ACEBO.			

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de trifluorometilimino-tiazolidina, útiles como fungicidas.

5 Como se sabe, para combatir los hongos que dañan las plantas se emplea en gran escala el etileno-bis-ditiocarbamato de zinc (véase: *Phytopathology* 33, 1113 (1943)), pero el efecto de este preparado standard no siempre es del todo satisfactorio. También las 4, 5-bis-trifluorometilimino-tiazolidinas, conocidas, presentan una buena acción fungicida (véase al respecto la patente publicada no  
10 examinada de la Rep. Fed. de Alemania DT-OS 2.062.348 (LeA 13 420). Pero también con ellas aparecen efectos que no son del todo satisfactorios, cuando se aplican en pequeñas cantidades.

Ahora se han encontrado nuevas sustancias, los derivados de trifluorometilimino-tiazolidina de fórmula general

15



en la cual

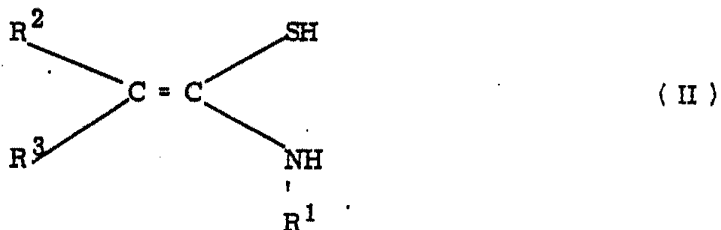
20

R<sup>1</sup> representa alquilo, alquenoilo, alquinilo, grupos que eventualmente pueden estar sustituidos; cicloalquilo eventualmente sustituido; arilo y aralquilo, grupos que pueden estar sustituidos en el resto arilo, y finalmente un grupo amino -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que

- 5  $R^4$  y  $R^5$  representan alquilo eventualmente sustituido, pudiendo estos restos  $R^4$  y  $R^5$  también formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno intermedio y eventualmente con otros heteroátomos tales como el oxígeno, el azufre o el nitrógeno, un heterociclo de 4 a 12 miembros;
- $R^2$  representa hidrógeno, un grupo nitrilo, alcóxicarbonilo o acilo, y
- $R^3$ , un grupo nitrilo, alcóxicarbonilo, acilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo, pudiendo los cuatro últimos grupos estar eventualmente sustituidos, o un grupo amida o tioamida con los restos  $CO-NR^6R^7$  o  $CS-NR^6R^7$ , respectivamente donde
- 10  $R^6$  representa hidrógeno o alquilo y
- $R^7$ , alquilo, cicloalquilo y fenilo eventualmente sustituido ;
- 15  $R^2$  y  $R^3$  también pueden representar, conjuntamente con el átomo de carbono intermedio, un sistema de  $\alpha$ -cicloalcanona de 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido.

Estos compuestos presentan propiedades fungicidas intensas.

20 Además se ha encontrado que los derivados de trifluorometilimino-tiazolidina de fórmula I se obtienen haciendo reaccionar tioamidas de fórmula

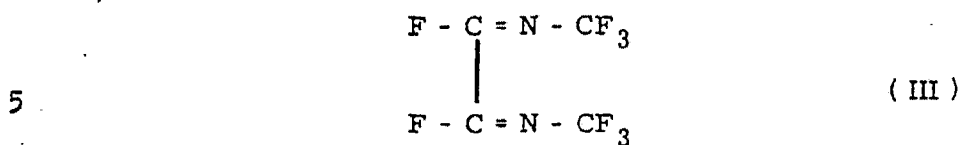


( representada en la forma de eno-tiol capaz de reaccionar),

en la cual

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba indicados,

con el difluoruro del ácido bis-trifluorometilimino-oxálico de fórmula



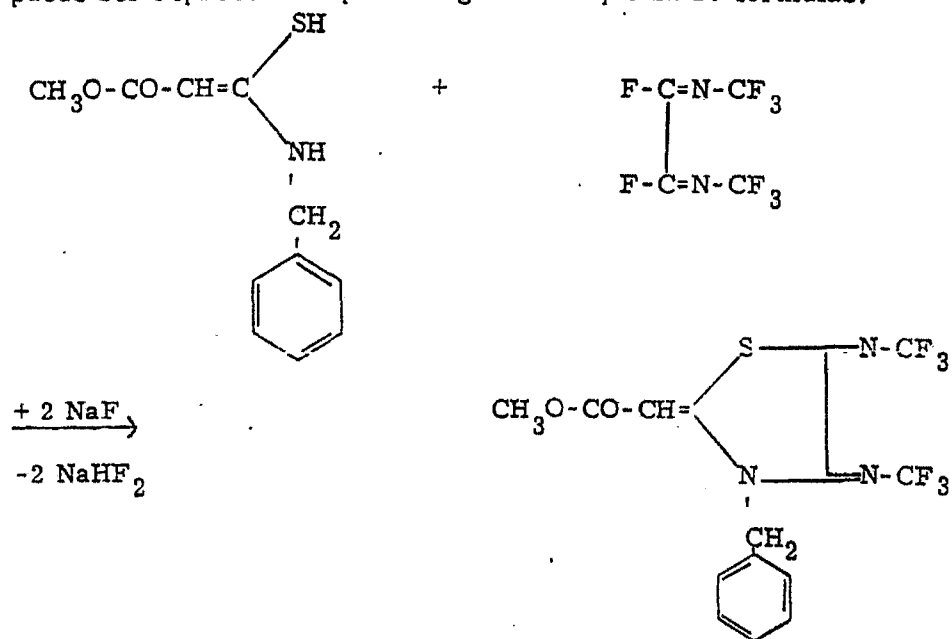
en presencia de un aceptor de fluoruro de hidrógeno.

Los derivados de trifluorometilimino-tiazolidina según la invención tienen una sorprendentemente acción fungicida, superior a la de las sustancias conocidas por el estado de la técnica. Por consiguiente, los compuestos según la invención representan un aporte a la técnica.

10

Si se emplean como sustancias de partida el éster metílico del ácido (N-bencil)-tioamido-malónico y el difluoruro del ácido bis-trifluorometilimino-oxálico, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

15



Las tioamidas a emplear como sustancias de partida están definidas en forma general por la fórmula II. En esta fórmula,  $R^1$  representa preferiblemente alquilo, alquenilo y alquinilo, de cadena recta o ramificada, cada uno de hasta 6, particularmente de hasta 4 átomos de carbono, pudiendo los citados restos estar sustituidos, preferiblemente con grupos ciano, alcoxi y alquilmercapto, cada uno de hasta 3 átomos de carbono.  $R^1$  representa también preferiblemente cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido, entrando en consideración como sustituyentes preferiblemente los grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.  $R^1$  representa también preferiblemente arilo de hasta 10 átomos de carbono y aralquilo de hasta 10 átomos de carbono en la parte arilo y 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo, entrando en consideración como sustituyentes de los mencionados restos arilo preferiblemente los halógenos, los grupos ciano, nitro, y alquilo, alcoxi y alquilmercapto, estos últimos de hasta 3 átomos de carbono. Finalmente  $R^1$  representa también preferiblemente el grupo amino  $-NR^4R^5$ , donde  $R^4$  y  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes y representan alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo los grupos alquilo formar con el átomo de nitrógeno intermedio y eventualmente con otros heteroátomos tales como el oxígeno, el azufre o el nitrógeno, un heterociclo preferiblemente penta o heptagonal.  $R^2$  representa preferiblemente hidrógeno, un grupo ciano o alcoxicarbonilo de hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo, y un grupo acilo de preferiblemente hasta en total 10, particularmente hasta 4 átomos de carbono.

R<sup>3</sup> representa preferiblemente el grupo ciano, y el grupo alcoxycarbonilo de preferiblemente hasta 3 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo alcoxi o alquilmercapto de preferiblemente hasta 3 átomos de carbono. R<sup>3</sup> representa además un grupo acilo de hasta 10 átomos de carbono en total, preferiblemente de hasta 6 átomos de carbono; además, un grupo alquilsulfonilo de preferiblemente hasta 6 átomos de carbono y un grupo arilsulfonilo de preferiblemente hasta 10 átomos de carbono en la parte arilo, pudiendo ésta estar sustituida con alquilo de hasta 3 átomos de carbono, con grupos nitro y/o halógeno. R<sup>3</sup> representa también preferiblemente un grupo amida o tioamida con los restos CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o CS-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> respectivamente representando R<sup>6</sup> preferiblemente hidrógeno o alquilo de hasta 4 átomos de carbono, y R<sup>7</sup>, preferiblemente alquilo de hasta 6 y cicloalquilo de preferiblemente 5 a 6 átomos de carbono, y finalmente, fenilo que puede estar sustituido preferiblemente con halógenos y grupos nitro, alquilo, alcoxi y alquilmercapto de hasta 4 átomos de carbono en cada parte alquilo. Además, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno intermedio, pueden representar preferiblemente un sistema de  $\alpha$ -cicloalcanona de 5 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con alquilo de hasta 3 átomos de carbono, por ejemplo un sistema de  $\alpha$ -ciclo-pentanona o de  $\alpha$ -ciclohexanona.

Las tioamidas de fórmula II y las tiohidrazidas ( en los casos en que R<sup>1</sup> representa un grupo amino eventualmente sustituido) son compuestos conocidos o pueden ser preparados según procedimientos bien conocidos. Así por ejemplo, las ditioamidas del

ácido malónico se obtienen por reacción de las amidas del ácido malónico con pentasulfuro de fósforo (Ber. dtsh. chem. Ges. 39, B 298 (1906)) o por desacilación de la acetilacetona con 2 moles de un senevol por mol de acetilacetona (J. prakt. Chem., 30 63 (1965) citado en Chem. Abstracts 64, 3411 $\alpha$ (1966); Liebigs Ann. Chem. 695, 49 (1966). Las tioamidas del ácido acetoacético se obtienen por reacción de acetilacetona con 1 mol de senevol (J. Am. Chem. Soc. 42 1055 (1920), Z. Chem. 16, 452 (1976). Según el mismo esquema reaccionan también las acetoacetamidas con isotiocianatos aromáticos para formar las tioamidas del ácido (N-aril)-malónico (J. prakt. Chem. 34, 251 (1966)). En forma similar pueden prepararse también los ésteres del ácido N-aril-tioamido-malónico a partir de los ésteres acetoacéticos y senevoles aromáticos (Z. Chem. 5, 104 (1965) citado en Chem. Abstracts 63, 5548 $\alpha$ (1965), Liebigs Ann. Chem. 695, 49 (1966). Los ésteres de los ácidos N-alkil-tioamido- y tiohidrazido-malónico pueden obtenerse con buen rendimiento y en forma sencilla por reacción de los ésteres asimétricos del ácido ditiomalónico (Suomen Kemistilehti B 17, 28 (1944) con aminas alifáticas primarias o hidrazinas 1,1-disustituidas (véase: Zh. Org. Khim. 11, 1192 (1975)). Las tioamidas del ácido benzoilacético y las anilidas del ácido cicloalcanon-(2)-tiocarboxílico pueden sintetizarse por acilación con senevoles del  $\alpha$ -morfolinoestireno y de 1-morfolino-cicloalqueno-(1) respectivamente, y subsiguiente hidrólisis ácida (Chem. Ber. 95, 926 (1962), citado en Chem. Abstracts 57, 4654 (1962)). Finalmente las tioanilidas del ácido cianoacético se obtienen por acilación de ésteres cianoacéticos con arilsenevoles y subsiguiente saponificación y descarboxilación



particular preferencia, para fijar el ácido fluorhídrico liberado, se emplean los fluoruros alcalinos tales como el fluoruro de sodio.

La temperatura de la reacción puede variar dentro de un margen amplio. Por lo general se trabaja entre -50 y +120° C, preferiblemente entre -30 y +90° C.

Para la reacción del procedimiento según la invención, por cada mol de tioamida de fórmula II se usa 1 mol de difluoruro del ácido bis-trifluorometilimino-oxálico de fórmula III. El fluoruro alcalino, aceptor del ácido fluorhídrico, se utiliza en una cantidad aproximadamente de 2 a 4 moles. Cantidades inferiores o superiores en hasta aproximadamente un 20% a las proporciones cuantitativas indicadas pueden aplicarse sin que el rendimiento disminuya mucho. Convenientemente, el difluoruro del ácido bis-trifluorometilimino-oxálico se agrega de ~~agregarse~~ una suspensión formada por la tioamida, el disolvente orgánico, y el aceptor del ácido fluorhídrico, siendo adecuado enfriar al principio con un baño refrigerante. Terminada la reacción (por ejemplo al cabo de un lapso de 30 minutos a 24 horas a la temperatura ambiente) el fluoruro de hidrógeno formado se separa por filtración, el filtrado se concentra y el residuo cristalino se purifica por recristalización. Pero, terminada la reacción también, se pueden ~~convertir~~ la mezcla obtenida o la solución filtrada, en agua helada, filtrar al vacío el residuo formado y recristalizarlo eventualmente.

Una variante del procedimiento para la producción de los compuestos según la invención consiste en hacer reaccionar tioamidas apropiadas con la N, N'-bis-(trifluorometil)-tetra-

fluoroetilen-1, 2-diamina conocida, en presencia de un aceptor de ácido fluorhídrico a una temperatura comprendida entre -50 y +120° C.

En este caso se utilizan convenientemente por cada mol de tioamida, 1 mol de N,N'-bis-(trifluorometil)-tetrafluoroetilen-1, 2-diamina y de 4 a 5 moles del aceptor de ácido fluorhídrico (esta variante del procedimiento se lleva a cabo en forma análoga al método descrito en la patente publicada no examinada de la Rep. Fed. de Alemania DT-OS 2.210.882 (Le A 14 194).

Las sustancias activas según el invento presentan una acción fungitóxica intensa. No dañan las plantas de cultivo en las concentraciones necesarias para combatir los hongos. Por estas razones son apropiadas para su uso, como protectores de plantas, para combatir hongos. Los agentes fungitóxicos se aplican en la protección de plantas para combatir Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes.

Las sustancias activas según el invento tienen un amplio espectro de acción y pueden utilizarse contra los hongos parasitarios que atacan las partes aéreas de las plantas o las atacan desde el suelo, así como contra agentes fitopatógenos transmisibles por las semillas.

Los compuestos son eficaces contra Fusarium dendriticum, agente de la costra del manzano, contra Phytophthora infestans, agente de la podredumbre de los tubérculos y de las hojas de las patatas (papas) y contra Pyricularia oryzae, agente de la enferme-

dad de las manchas en las hojas del arroz.

Sin embargo, los compuestos según la invención también son eficaces contra otros hongos que atacan las plantas de arroz u otras plantas de cultivo, p. ej. contra *Mycosphaerella* 5 *musicola*, *Verticillium albo-atrum*, *Phialophora cinerescens* y contra la bacteria *Xanthomonas oryzae*.

Las sustancias activas pueden ser llevadas a las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, 10 polvos para rociar, suspensiones, polvos, preparados de espolvorear, espumas, pastas, polvos solubles, granulados, aerosoles, concentrados para preparar suspensiones y emulsiones, polvos desinfectantes de semillas, sustancias naturales y sintéticas impregnadas con sustancias activas, microencapsulaciones en sustancias polímeras y recubrimientos para semillas; también formulaciones para dispositivos de fumigación, 15 tales como cartuchos, tarros y espirales para fumigar y similares, así como formulaciones de nebulización en frío y en caliente de volumen ultrabajo.

Estas formulaciones se producen en forma conocida, por ejemplo mezclando las sustancias activas con diluyentes, 20 vale decir, disolventes líquidos, gases licuados bajo presión y/o vehículos sólidos, eventualmente empleando agentes tensioactivos, vale decir, emulgentes y/o agentes dispersantes y/o agentes espumantes. En caso de utilizarse el agua como diluyente pueden emplearse también por ejemplo disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

25 Entrán en consideración esencialmente

como disolventes líquidos: los hidrocarburos aromáticos, tales como el xileno, el tolueno, el benceno o los alquilnaftalenos; los hidrocarburos aromáticos o alifáticos clorados, tales como los clorobencenos, los cloroetilenos o el cloruro de metileno; los hidrocarburos alifáticos, tales como el ciclohexano o las parafinas, p.ej. las fracciones de petróleo; los alcoholes, tales como el butanol o el glicol, así como sus éteres y ésteres; las cetonas, tales como la acetona, la metiletilcetona, la metilisobutilcetona o la ciclohexanona; los disolventes fuertemente polares, tales como la dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo, así como el agua. Entre los diluyentes o vehículos gaseosos licuados, entendiéndose como tales aquellos líquidos que a la temperatura normal y a la presión normal son gaseosos, por ejemplo los gases impelentes de aerosoles, tales como los hidrocarburos halogenados, así como el butano, el propano, el nitrógeno y el dióxido de carbono. Entre los vehículos sólidos, harinas de minerales naturales, tales como las caolines, las arcillas, el talco, la creta, el cuarzo, la atapulguita, la montmorillonita o la tierra de diatomeas, y harinas de minerales sintéticos, tales como la sílice altamente dispersa, la alúmina y los silicatos. Entre los vehículos sólidos para granulados; las piedras naturales quebradas y fraccionadas tales como la calcita, el mármol, la piedra pómez, la sepiolita, la dolomita, así como los granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas, así como granulados de material orgánico, tales como los aserrines, cáscaras de cocos, mazorcas de maíz y tallos de tabaco. Entre los agentes emulsionantes, los emulgentes no ionógenos y aniónicos, tales como los ésteres de polioxietileno con ácidos grasos, los éteres



recubrimiento (de semillas) o incrustación.

Las concentraciones de las sustancias activas en los preparados listos para usar pueden variar entre límites amplios. En general las concentraciones utilizadas están entre 0,0001 y 10% preferentemente entre 0,01 y 1%.

Los compuestos según la invención tienen también acción acaricida.

Ejemplo A

Ensayo/ en placas con agar

10 Medio de cultivo utilizado:

20 partes en peso de agar-agar

200 partes en peso de agua de cocción de papas (patatas)

5 partes en peso de malta

15 partes en peso de dextrosa

15 5 partes en peso de peptona

2 partes en peso de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

0,3 partes en peso de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$

Relación de mezcla disolvente a medio de cultivo:

2 partes en peso de mezcla disolvente

20 100 partes en peso de medio de cultivo de agar-agar

Composición de la mezcla de disolventes:

0,19 partes en peso de dimetilformamida o acetona

0,01 partes en peso de éter-alkilaryl-poliglicólico (emulgente)

1,80 partes en peso de agua

25 2,00 partes en peso de mezcla disolvente;

Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para obtener la concentración deseada en el medio de cultivo, con la cantidad indicada de la mezcla disolvente. La solución concentrada se mezcla a fondo con el medio de cultivo líquido enfriado a 42° C, en la relación de cantidades indicada, y se vierte en cajas de Petri de 9 cm de diámetro. Además se preparan cajas testigo sin adición del preparado.

Una vez enfriado y solidificado el medio de cultivo, las cajas se inculan con las especies de hongos y una bacteria indicadas en la tabla y se incuban a unos 21° C.

La evaluación se efectúa a los 4 a 10 días, de acuerdo con la velocidad del crecimiento de los organismos. En la evaluación se compara el crecimiento radial sobre el medio de cultivo tratado con el crecimiento sobre el medio de cultivo testigo. La calificación del crecimiento de los agentes se efectúa con los siguientes índices:

	1	no hay crecimiento
hasta	3	muy fuerte inhibición del crecimiento
hasta	5	mediana inhibición del crecimiento
hasta	7	débil inhibición del crecimiento
	9	crecimiento igual que en medio testigo.

La evaluación del ensayo reveló que, por ejemplo, los compuestos según los ejemplos de preparación 2, 15, 17, 19, 20, 23, presentan una acción mejor que los compuestos mencionados en el estado de la técnica.

Se ensayó la acción contra las especies de hongos *Colletotrichum*, *Coffeanum*, *Cochliobolus*, *miyabeanus*, *Verticillium alboatrum*, *Pyricularia oryzae*, *Phialophora cinerescens*, *Mycosphaerella uniscola* y *Pellicularia sasakii* y contra la bacteria *Xanthomonas oryzae*.

Ejemplo B

Ensayo con *Pyricularia* y *Pellicularia* (arroz)

Disolvente: 11,75 partes en peso de acetona  
Agente dispersante: 0,75 partes en peso de alquilarilpídiglicol-éter  
Agua: 987,50 partes en peso

Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para la concentración deseada de la sustancia activa en el caldo rociable con la cantidad indicada del disolvente y del dispersante y se diluye el concentrado con la cantidad indicada de agua.

Con el caldo rociable se rocían plantas de arroz de aproximadamente 2 a 4 semanas de edad, hasta la formación de gotas. Hasta su secado superficial las plantas permanecen en un invernáculo a una temperatura de 22 a 24° C y a una humedad relativa del aire de aproximadamente 70%. Subsiguientemente se inocula una parte de las plantas con una suspensión acuosa de 100.000 a 200.000 esporos/ml de *Pyricularia oryzae* y se las coloca en un ambiente de 24 a 26° C y una humedad relativa del aire del 100%. La otra parte de plantas es infectada con un cultivo de *Pellicularia sasakii* en agar malteado y llevado a un ambiente a 28 a 30° C y una humedad relativa del aire del 100%.

Al cabo de 5 a 8 días de la inoculación se determina el ataque en todas las hojas existentes en el momento de la inoculación con *Pyricularia oryzae* en % del ataque en las plantas testigo no tratadas, pero también inoculadas. En las plantas infectadas con *Pellicularia sasakii*, al cabo del mismo tiempo se determina el ataque en las vainas de las hojas también en relación con las plantas testigo no tratadas pero también infectadas.

La evaluación se hace calificando de 1 a 9, significando: 1-eficacia del 100% , 3-eficacia buena, 5-eficacia moderada y 9-sin eficacia.

La evaluación de los ensayos reveló que por ejemplo, los compuestos según los ejemplos de preparación 2, 3, 1, 15, 17, 19, 20, 33, 35, presentan una acción superior a la de los compuestos citados en el estado de la técnica.

#### Ejemplo C

Ensayo con *Phytophthora* (tomates)/acción protectora

Disolvente: 4, 7 partes en peso de acetona

Emulgente: 0, 3 partes en peso de alquilarilpoliglicol-éter

Agua: 95 partes en peso

Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para la concentración deseada en el caldo rociable con la cantidad indicada del disolvente y se diluye el concentrado con la cantidad indicada de agua que contiene el aditivo mencionado.

Con el caldo rociable se rocían plantas jóvenes de tomate con 2 a 4 hojas de follaje hasta la formación de gotas.

Las plantas permanecen durante 24 horas en un invernáculo a 20° C y a una humedad relativa del aire del 70% . Subsiguientemente se inoculan las plantas de tomate con una suspensión acuosa de esporos de *Phytophthora infestans*. Entonces se llevan las plantas a una cámara húmeda con una humedad relativa del aire del 100% y una temperatura de 18 a 20° C.

Al cabo de 5 días se determina el ataque en las plantas de tomate. Las calificaciones resultantes se expresan en porcentajes de ataque. 0% significa que no hubo ataque y 100%, que las plantas están totalmente atacadas.

La evaluación del ensayo reveló que por ejemplo, los compuestos de los ejemplos de preparación 1, 19, 34, 24, presentan una acción superior a la de los compuestos citados en el estado de la técnica.

Ejemplo D

Ensayo con *Fusicladium* (manzano) /acción protectora

Disolvente: 4, 7- partes en peso de acetona  
Emulgente: 0, 3 partes en peso de alquilarilpoliglicol-éter  
Agua: 95 partes en peso

Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para obtener la concentración deseada en el caldo rociable, con la cantidad de agua indicada, que contiene los aditivos indicados.

Con el caldo rociable se rocían manzanos jóvenes nacidos de semillas que se encuentran en el estado de

desarrollo de 4 a 6 hojas, hasta la formación de gotas. Las plantas permanecen durante 24 horas en un invernáculo a 20° C y a una humedad relativa del aire del 70%. A continuación se inoculan con una suspensión acuosa de conidios del hongo causante de la costra del manzano (*Fusicladium dendriticum*) y se incuban durante 18 horas en una cámara húmeda a 18-20° C y una humedad relativa del aire del 100%.

5

Las plantas vuelven a dejarse en el invernáculo por 14 días.

10

A los 15 días de la inoculación se determina el ataque en las plantas nacidas de semillas. Las calificaciones resultantes se expresan en porcentajes de ataque, significando 0% que no hubo ataque; 100% que las plantas están totalmente atacadas.

15

La evaluación del ensayo reveló que por ejemplo los compuestos de los ejemplos de preparación 1, 9, 10, 15, 33, 34, 24, presentan una acción superior a la de los compuestos citados en estado de la técnica.

#### Ejemplo E

20

Ensayo de tratamiento de brotes/roya de cereales/efecto protector (micosis destructora de hojas)

25

Para la preparación de una formulación adecuada de sustancia activa, se recogen 0,25 partes en peso de sustancia activa en 2 partes en peso de dimetilformamida y 0,06 partes en peso de alquilarilpoliglicol-éter y se agregan 975 partes en peso de agua. Se diluye el concentrado con agua hasta la concentración final deseada del

caldo rociable.

Para ensayar la eficacia protectora, se inoculan plantas jóvenes de trigo que han desarrollado una hoja, de la variedad Michigan Amber, con una suspensión de uredosporos de Puccinia recondita en agar-agar acuoso al 0,1%. Después del secado superficial de la suspensión de esporos, se rocia el preparado de sustancia activa sobre las plantas de trigo hasta que estén húmedas de rocío y se las coloca para la incubación durante 24 horas en un invernáculo a aproximadamente 20° C y a una humedad del aire del 100%.

Para ensayar la acción curativa se procede en forma similar, con la diferencia de que el tratamiento de las plantas de trigo con el preparado de sustancia activa se hace recién a las 48 horas de la inoculación, cuando ya la infección es manifiesta.

Al cabo de 10 días de permanencia de las plantas a una temperatura de 20° C y a una humedad del aire de 80 a 90%, se evalúa la existencia de pústulas de roya en las plantas. El grado de ataque se expresa en porcentos respecto del ataque en las plantas testigo no tratadas, significando 0% ningún ataque y 100% el mismo grado de ataque que en las plantas testigo no tratadas. La sustancia activa es tanto más eficaz cuando menor sea el ataque de roya.

La evaluación del ensayo reveló que, por ejemplo, los compuestos de los ejemplos de preparación 2, 3, 1, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 33, 22, 34, 25, 26, 34, presentan una acción superior a la de los compuestos del estado de la técnica.



activa es tanto más eficaz cuanto menor sea el ataque por añublo.

La evaluación del ensayo reveló que, por ejemplo, el compuesto del ejemplo de preparación 34, presenta una acción superior a la de los compuestos citados en el estado de la técnica.

5

Ejemplo G

Ensayo de desinfección de semillas/Roya del trigo,  
(micosis proveniente de las semillas).

10

Para la obtención de un preparado adecuado para la desinfección en seco, se diluye la sustancia activa con una mezcla de talco y tierras de infusorios en partes en peso iguales hasta obtener finamente pulverizada con la concentración deseada de sustancia activa.

15

Se contaminan semillas de trigo con 5g de clamidosporos de *Tilletia caries* por kilogramo de semillas. Para la desinfección se agitan las semillas con el preparado desinfectante en una botella de vidrio cerrada. Las semillas se exponen a condiciones óptimas de germinación para los esporos, sobre tierra arcillosa debajo de una cubierta consistente en una capa de serrín de turba y una capa de tierra de mantillo de 2 cm de espesor moderadamente húmeda durante 10 días en heladera a 10° C.

20

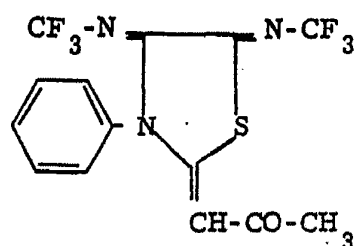
Subsiguientemente se determina al microscopio la germinación de los esporos sobre los granos de trigo, cada uno de los cuales lleva alrededor de 100.000 esporos. La sustancia activa es tanto más eficaz, cuanto menos esporos lleguen a germinar

25

La evaluación del ensayo reveló que por ejemplo los compuestos según los ejemplos de preparación 1, 17, 22, presentan una acción superior a la de los compuestos citados en el estado de la técnica.

5 Ejemplos de preparación

Ejemplo 1



10 A una suspensión de 19,3 g (0,1 mol) de tioanilida del ácido acetoacético y 15 g (0,36 mol) de fluoruro de sodio en 120 ml de acetona se le agregan de a gotas, enfriando con hielo y agitando, y a una temperatura de aproximadamente 5 a 15 ° C, 23 g (aproximadamente 0,1 mol) de difluoruro del ácido bis-trifluorometilimino-oxálico. Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, se filtra al vacío, y se enjuaga con acetonitrilo caliente. Luego se vierte sobre hielo, se filtra al vacío, se lava con mucha agua y el residuo se  
15 cristaliza en alcohol etílico. Se obtienen 32 g de 2-acetil-metilen-3-fenil-4,5-bis-trifluorometilimino-tiazolidina, de p. fus. 189-191° C, esto es un 94% de la teoría.

Preparación de la sustancia previa:

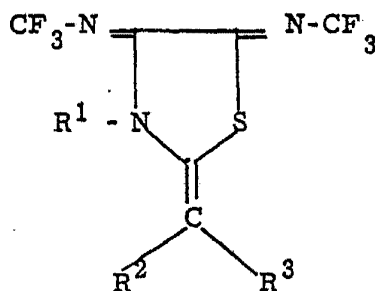
20

160 ml de acetilacetona, 400 ml de éter

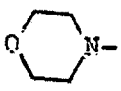
absoluto y 23g de sodio cortado en trozos pequeños se agitan durante dos horas y media a la temperatura ambiente. Luego se agregan de a gotas y a temperatura ambiente, 135g de fenilsenevol y se sigue agitando durante 60 horas a la temperatura ambiente. Subsiguientemente se agregan de a gotas 120 ml de metanol absoluto y se deja en reposo durante 20 horas a la temperatura ambiente. Se recoge la mezcla con 200 ml de agua helada a la que se agregaron 200 ml de hidróxido de sodio al 10%; se separa el éter y la solución acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico al 10%, enfriando a alrededor de 0°C. El precipitado se filtra al vacío, se lava con agua, se seca y se recristaliza en tetracloruro de carbono. Se obtienen 157 g de tioanilida de ácido acetoacético de p. fus. 56-58°C.

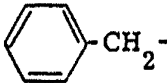




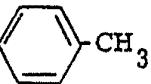



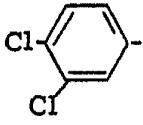
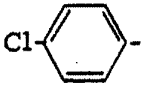

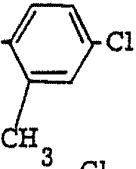

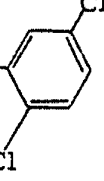


En forma similar a la indicada en el ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos de fórmula general







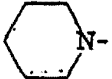
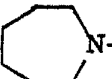
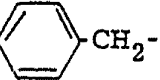

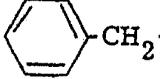

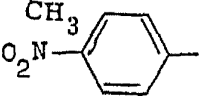
15

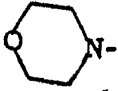
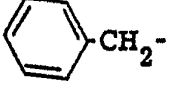


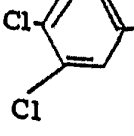

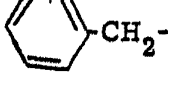

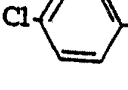
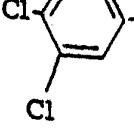
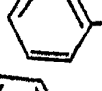

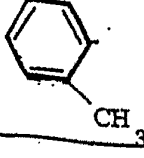


(I),

Ejem- plo Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p. fus. (°C)
2		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	165-167

Ejem- plo N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p. fus. (° C)
3		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	164-165
4		-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	220-222
5		H	-CO-NH- 	224-225
6		CN	-SO <sub>2</sub> - 	286-287
7		CN	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	205-206
8		H	-CS-NH- 	207
9		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	151-152
10		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	167-168
11		H	-CO-NH- 	226-227
12		H	-CO-NH- 	196-197
13		H	-CO-NH- 	224-225

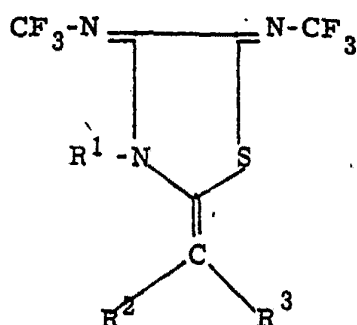
Ejem- plo N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p. fus. (° C)
14		H	-CO-NH-CH <sub>2</sub> - 	237-238
15		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	176-177
16		H	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	214-215
17		H	CN	218-219
18		H	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	193-194
19		H	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	167-168
20		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	136-137
21		H	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	166-167
22		H	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	128-130
23		H	-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	146-147
24		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	227-228
25		H	-CO-OCH <sub>3</sub>	217-218

Ejem- plo N <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	P. fus. (°C)
26		H	-CO-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -n	127-128
27		H	-CO-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -n	137-138
28		H	-CO- 	203-204
29		H	-CO- 	187-188
30		H	-CO- 	200-202
31		H	-CO-CH <sub>3</sub>	220-221
32		H	-CO-CH <sub>3</sub>	202-203
33		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-		157-158
34		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-		169-170
35		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-		162-163

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.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de trifluormetilimino-tiazolidina, de fórmula general:



5    en la cual

$R^1$     representa alquilo, alquenilo, alquinilo, grupos que eventual-  
mente pueden estar sustituidos; cicloalquilo eventualmente  
sustituido; arilo y aralquilo, grupos que pueden estar sustitui-  
dos en el resto arilo y finalmente un grupo amino  $-NR^4R^5$ ,  
en el que

10

$R^4$  y  $R^5$  representan alquilo eventualmente sustituido, pudiendo estos  
restos  $R^4$  y  $R^5$  también formar conjuntamente con el átomo  
de nitrógeno intermedio y eventualmente con otros hetero-  
átomos tales como el oxígeno, el azufre o el nitrógeno,  
un anillo heterociclo de 4 a 12 miembros;

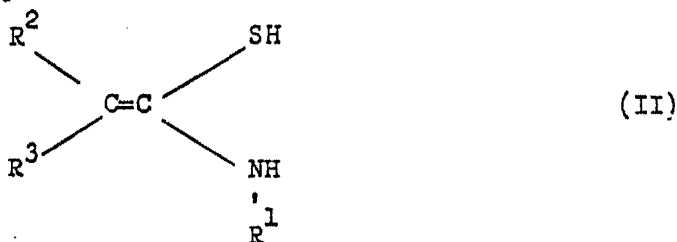
15

$R^2$     representa hidrógeno, un grupo nitrilo, alcóxicarbonilo o acilo,  
y

$R^3$ ,    un grupo nitrilo, alcóxicarbonilo, acilo, alquilsulfonilo o  
arilsulfonilo, pudiendo los cuatro últimos grupos estar even-  
tualmente sustituidos, o un grupo amida o tioamida con los

20

restos  $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$  ó  $\text{CS-NR}^6\text{R}^7$  respectivamente, donde  $\text{R}^6$  representa hidrógeno o alquilo y  $\text{R}^7$ , alquilo, cicloalquilo y fenilo eventualmente sustituido;  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  también pueden representar, conjuntamente con el átomo de carbono intermedio, un sistema de  $\alpha$ -cicloalcanona de 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido; caracterizado porque se hacen reaccionar tioamidas de fórmula



en la cual  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen los significados arriba indicados, con el difluoruro del ácido bis-trifluormetilimino-oxálico de fórmula



en presencia de un aceptor de fluoruro de hidrógeno, a temperaturas entre  $-50$  y  $+120^\circ\text{C}$ , con preferencia entre  $-30$  y  $+90^\circ\text{C}$ .

2.- Procedimiento para preparar derivados de trifluormetilimino-tiazolidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 FEB. 1979  
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ACEBO Y ROMERO  
p. p. Firmado J. Suarez Diaz