

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta
(Case K.25)

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	478414	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	23 FEB. 1979	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
20579-A/78	24 de Febrero 1.978	Italia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D263/44; A01N 9/22, 9/28	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-ARIL-1,3-OXAZOLIDIN- -2,4-DIONAS"

(71) SOLICITANTE (S)
MONTEDISON, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Milan (Italia)

(72) INVENTOR (ES)
Vincenzo Di Toro - Franco Gozzo - Mirella Cecere Simone Lorusso - Carlo Garavaglia

(73) TITULAR (ES)
MONTEDISON, S.p.A.

(74) REPRESENTANTE
JAIMÉ ISERN CUYÁS, Agente Oficial Propiedad Industrial

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una nueva clase de derivados de N-fenil-1,3-oxazolidin-2,4-dionas que ejercen una actividad fungicida; mas particularmente se refiere a N-aril-1,3-oxazolidin-2,4-dionas substituidas en posición 5, a un procedimiento para su preparaci3n y a su empleo para combatir infestaciones en plantas 3tiles producidas por hongos.

En la solicitud de patente alemana 68/17249 de Sumitomo Company se describen derivados de N-(3,5-diclorofenil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona substituidos en posici3n 5 por dos grupos de alquilo o por un hidr3geno y un grupo de alquilo que ejercen actividad fungicida. Seg3n la solicitud de patente francesa 2.172.295 de BASF, estos compuestos parecen tener solo una d3bil actividad fungicida, por lo que los autores de la BASF describen derivados de N-(3,5-diclorofenil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona que tienen en posici3n 5 dos sustituyentes, uno de los cuales est3 constituido por H, alquilo, y el otro por alquenilo, o ambos juntos representan un grupo metil3nico. Se conoce adem3s que el compuesto mas representativo entre los descritos en la solicitud de patente alemana 68/17249, o sea la N-(3,5-diclorofenil)-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2,4-diona, que se encuentra en el mercado con el nombre de Sclor, tiene efectos secundarios perjudiciales para el hombre.

Por otra parte, el compuesto seg3n la solicitud de patente francesa 2.172.295, o sea la (3,5-diclorofenil)-5-metil-5-vinil-1,3-oxazolidin-2,4-diona (marca: Vinchlozoline), exhibe ciertas dificultades en la s3ntesis, las cuales est3n relacionadas con la necesidad

de preparar un lactato beta-gamma-insaturado.

La necesidad de hallar nuevos compuestos económicamente ventajosos y efectivos en la defensa de cultivos agrarios importantes del ataque de hongos patógenos es el principal motivo de un trabajo de investigación continuo e intenso en el campo de las N-ariloxazolidindionas.

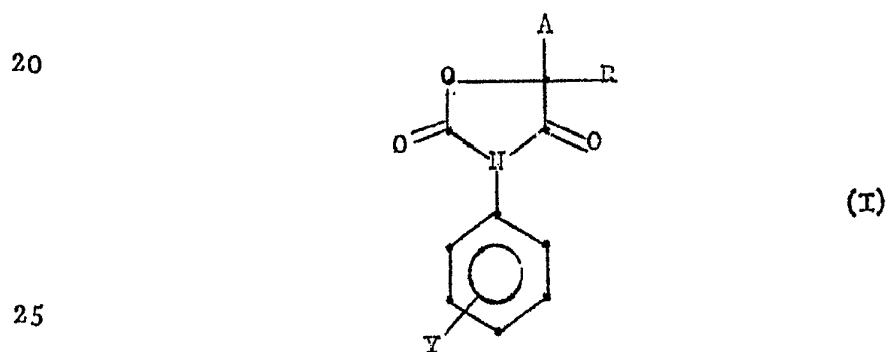
La peticionaria ha descubierto ahora una nueva clase de derivados de oxazolidina, que están dotados de excelentes propiedades fungicidas.

Así pues, constituye un objeto del presente invento el proporcionar nuevas N-fenil-1,3-oxazolidin-2,4-dionas diferentemente sustituidas en posición 5.

Otro objeto consiste en proporcionar un método para la preparación de estos compuestos.

Otro objeto consiste en la descripción de la actividad fungicida.

Los compuestos del presente invento son los que corresponden a la fórmula general:



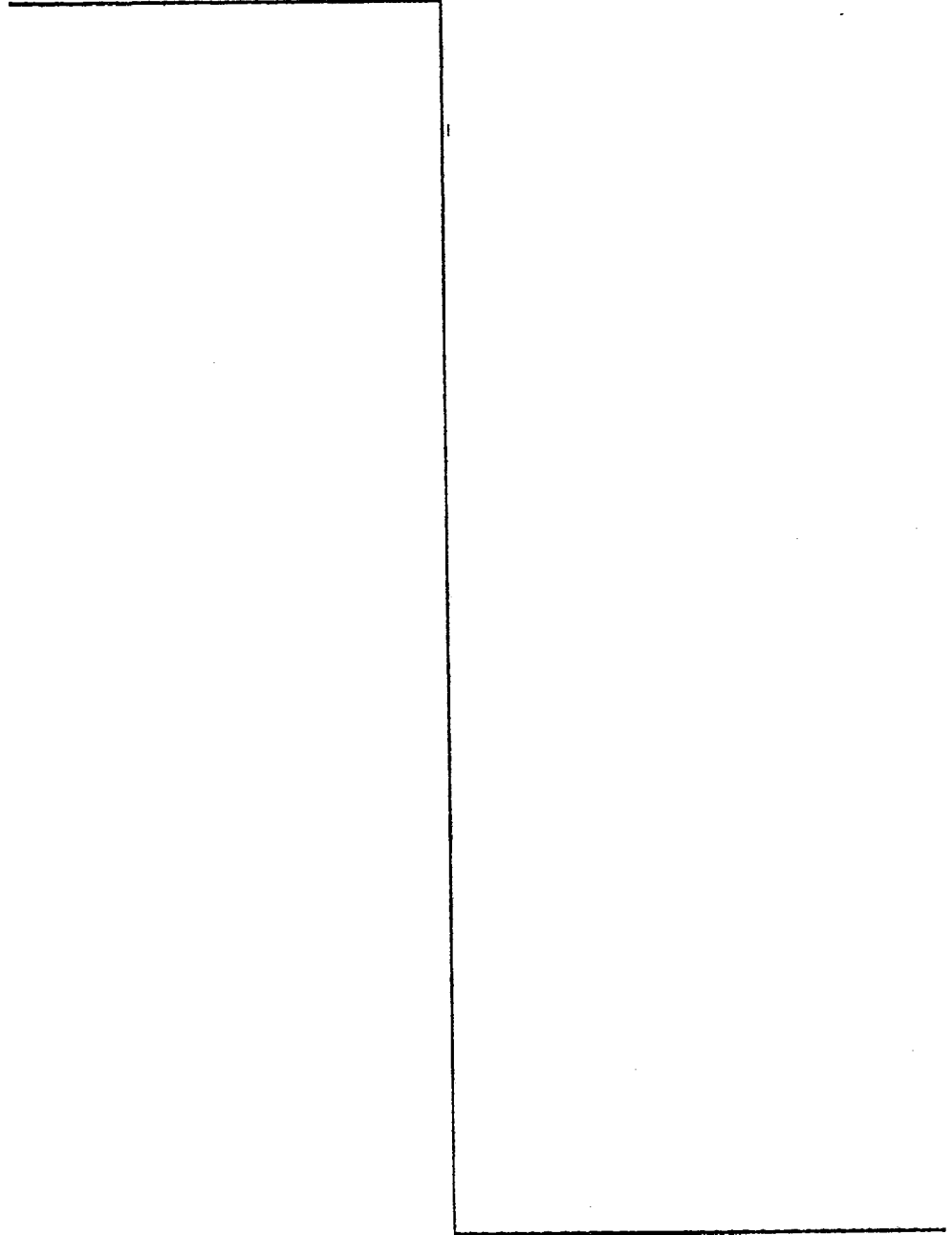
en donde

R = H; alquilo de C₁-C₅;

Y = H; halógeno; 3,4-dicloro; 3,5-dicloro; 3,5-dibromo; 3,5-dimetil; 3,5-dimetoxi; 3,5-bis-trifluorometil;

A = CN; o C-R¹ en donde R¹ = OH; OR; NH-NHR; N(R)₂.

Entre los compuestos que han demostrado ser hasta ahora los más interesantes se encuentran los expuestos en la Tabla I siguiente.

A large empty rectangular box with a black border, occupying the lower half of the page. It is positioned to the right of the text above it, suggesting it was intended to contain a table or figure.

T A B L A I

Compu- to nº	SUSTITUYENTE		R	R	Disolvente de P.F. cristaliza- (°C) ción	ANÁLISIS ELEMENTAL					
	Y	R				C% calculado	hallado	H% calculado	hallado	N% calculado	hallado
1	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	103-6 etanol	59,31	58,63	4,98	4,90	5,32	5,24
2	3-Cl	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	88-90 etanol	52,45	53,62	4,06	4,13	4,70	5,00
3	4-Cl	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	94-97 etanol	52,45	52,55	4,06	4,14	4,70	4,63
4	3,5-Cl ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	109-10 etanol	47,01	47,22	3,34	3,32	4,22	4,40
5	3,4-Cl ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	78-80 etanol	47,01	47,90	3,34	3,40	4,22	4,20
6	3,5-(CH ₃) ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	112-4 etanol	61,80	62,40	5,90	5,80	4,80	4,80
7	3,5-(OCH ₃) ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	110-1 etanol	55,73	55,64	5,30	5,30	4,33	4,76
8	3,5-(CF ₃) ₂	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	115-7					3,51	3,45
9	3,5-Cl ₂	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	90-4 etanol	48,58	48,68	3,78	3,69	4,05	4,11
10	3,5-Cl ₂	CH ₃	OC ₃ H ₇ ⁿ	OC ₃ H ₇ ⁿ	75-9 etanol	48,58	49,39	3,78	4,14	4,05	3,88
11	3,5-Cl ₂	CH ₃	OC ₃ H ₇ ^{iso}	OC ₃ H ₇ ^{iso}	95-8 etanol	48,58	48,44	3,78	3,89	4,05	4,10
12	3,5-(CH ₃) ₂	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	62-4 metanol	60,64	60,64	5,45	5,57	5,05	4,93
13	3,5-(OCH ₃) ₂	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		54,37	54,41	4,89	5,34	4,53	4,40
14	3,5-(CF ₃) ₂	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	118-20 etanol					3,64	3,56
15	3,5-Cl ₂	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	90-92 etanol	45,31	45,70	2,85	2,88	4,40	4,34
16	3,5-Cl ₂	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	127-9 etanol	45,31	45,86	2,85	2,94	4,40	4,45

1
5
1

El método de preparación de estos compuestos - lo que constituye un objeto ulterior del presente invento consiste en hacer reaccionar alfa-hidroxi-ésteres o sus análogos que tienen la fórmula general:

5

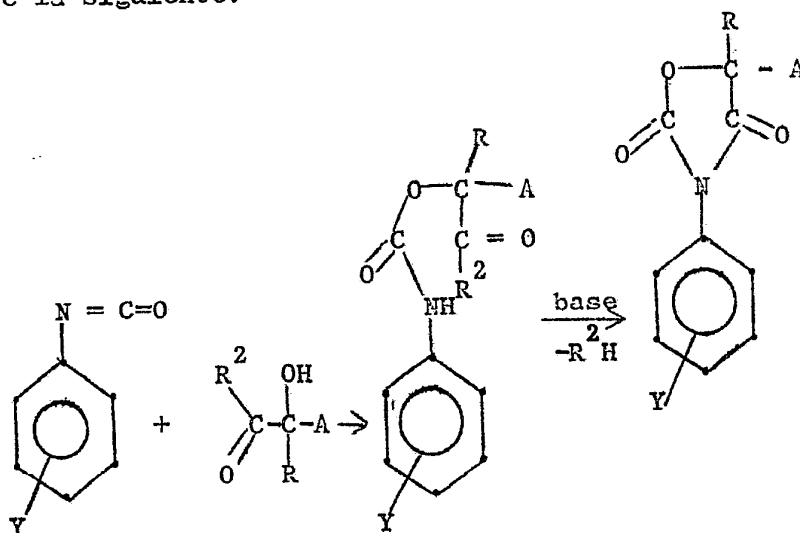


10

en donde A y R tienen el significado expuesto en la fórmula general I, $\text{R}^2 = \text{OH}, \text{OR}, \text{NH}_2$, con un aril-isocianato en presencia de una base terciaria, que favorece el cierre de anillo del carbamato intermediario. La reacción es esquemáticamente la siguiente:

15

20



25

Los alfa-hidroxi-ésteres de tipo II son derivados fácilmente obtenibles a partir de materiales brutos económicos.

30

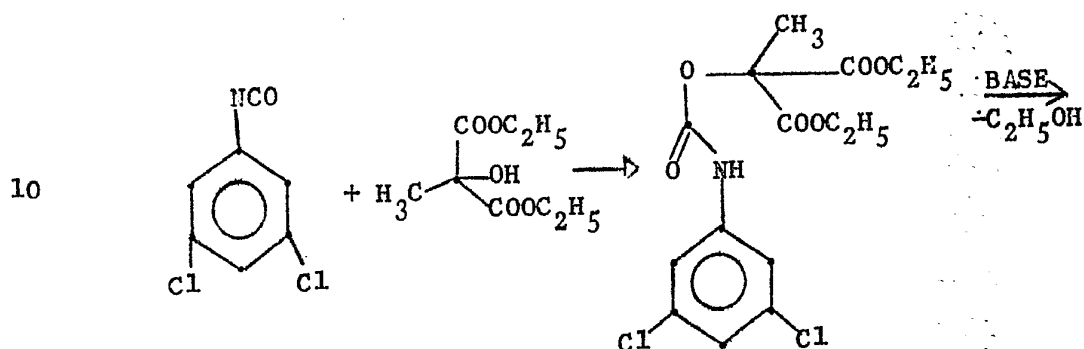
Los compuestos de la fórmula I están dotados de elevada actividad fungicida, que es superior a la de las N-(3,5-diclorofenil)-1,3-oxazolidin-2,4-dionas ya conocidas (véase las tablas II, III, IV).

Los ejemplos que siguen se ofrecen para ilustrar mejor el presente invento.

EJEMPLO 1

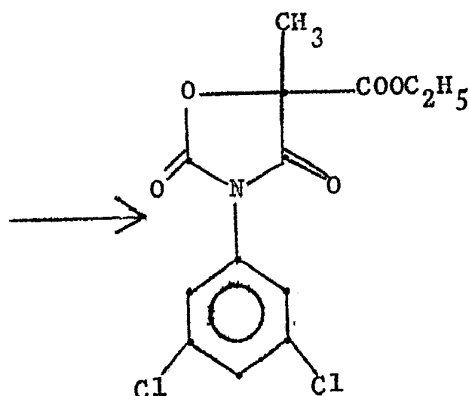
N-(3,5-diclorofenil)-5-metil-5-carbetoxi-1,3-oxazolidin-2,4-diona. (compuesto nº 4 - Tabla I).

5



15

20



25 Se disolvió en 1 litro de benceno 37,6 g de 3,5-diclorofenil-isocianato y 38 g de metil-tartronato dietílico (éster dietílico del ácido 2-metil-2-hidroxi-malónico).

30 Se agitó la solución resultante a la temperatura del ambiente durante 3 horas, después de lo cual, con la adición de 1 cc de trietilamina, se calentó en reflujo durante 12 horas.

Se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo sólido se recristalizó en alcohol etílico; de este modo se obtuvieron 45 g de producto (agujas blancas, punto de fusión = 109-110°C).

5 (siguiendo un procedimiento análogo se sintetizaron los compuestos restantes indicados en la Tabla I).

EJEMPLO 2

Actividad biológica de los compuestos del invento

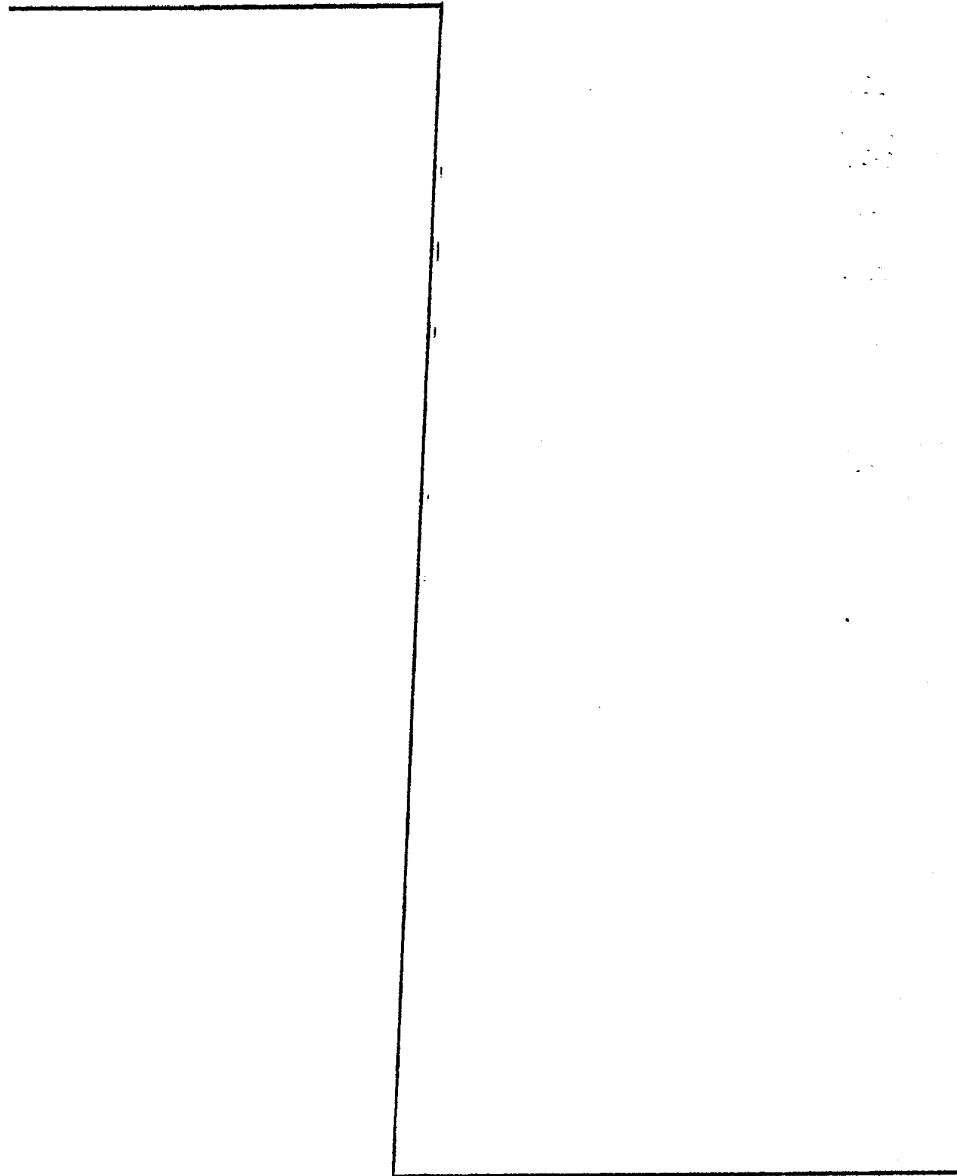
a) Actividad in vitro.

10 La actividad se determinó evaluando el porcentaje de crecimiento de los hongos cultivados en una tierra conteniendo cantidades en aumento de los compuestos que se prueban. Estos compuestos se introdujeron en el medio de cultivo en forma de dispersiones con sulfóxido de dimetilo + tween 20, para obtener una concentración final
15 del 0,5% en sulfóxido de dimetilo y de 0,01% en tween 20.

Para las especies de hongos tales como Botrytis cinerea, Monilia fructigena, Penicillium italicum y aspergillus parassiticum, se puso en el centro de cápsulas Petri conteniendo terreno agarizado (PD Agar Difco)
20 1 gota de una suspensión de esporas y micelio, obteniendose así un inóculo circular. Al cabo de un crecimiento de 4 días a 25°C se midieron los diámetros de las colonias que se habían desarrollado y se calcularon los porcentajes de
25 inhibición del crecimiento con respecto de los testigos sin tratar. Para las especies Helminthosporium Maydis, Helminthosporium oryzae y Alternaria tenuis, se introdujeron 100 microlitros de una suspensión de esporas y micelio en tubos conteniendo 10 cc caldo de patata (Difco), los cuales se
30 mantuvieron horizontales y en incubación durante 7 días a 25°C. Después de este periodo y después de intensa agita

ción se calculó el porcentaje de la inhibición del crecimien
to de los hongos disponiendo los tubos verticalmente y uno
junto al otro.

Los resultados obtenidos se exponen en la
Tabla II.



T A B L A II

Actividad fungicida in vitro

Compuesto nº.	Hongos	Botrytis c.	Monilia fric.	Penicillium It.	Aspergillus par.	Helminthos porium Maydis	Helminthos porium oryzae	Alternaria tenuis
	Dosis	5 ppm	5 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm	50 ppm
16	100	100	100	100	100	100	100	100
4		100	100	100	100	100	100	100
9		100	100	100	100	100	100	100
10		100	100	100	100	100	100	100
Sclex (+)		100	100	80	70	60	70	30
Vinchlozo lina (++)		100	100	100	100	100	100	80

(+) N-(3,5-diclorofenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-diona (principio activo del producto comercial "Sclex")

(++) N-(3,5-diclorofenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-diona (principio activo del producto comercial "Vinchlozoline")

b) Actividad preventiva contra botrytis cinerea sobre tomaters

Se rociaron ambas caras de las hojas de tomaters cv. Marmande, cultivadas en tiestos en un ambiente acondicionado a 25°C, y 60% de humedad relativa, con una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.) de los productos que se prueban.

Después de un día se efectuó la infección artificial inoculando una suspensión de Botrytis cinerea en caldo de zanahoria (1.000.000 de esporas/cc) en ambas caras de las hojas. Después de un tiempo de residencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad a 26°C se transfirieron las plantas a un ambiente a 26°C y 70% de humedad relativa durante la duración del periodo de incubación (6 días).

Por último se evaluó visualmente la gravedad de la infección según índices de una escala de medición comprendida entre 100 (planta sana) y 0 (planta totalmente infectada).

Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla III.

TABLA III

Actividad fungicida preventiva contra Botrytis c. sobre tomaters

Compuesto nº	Dosis %	3	1,5	0,75	0,37
4		100	100	100	95
16		100	100	100	
Sclex (PB 50) (producto comercial de referencia)		100	97	96	80
Vinchlozoline (PB 50) (producto comercial de referencia)		100	100	95	80

c) Actividad preventiva contra Plasmopara viticola
sobre plantas de vid.

Se trataron las hojas de plantas de vid cvl Dolcetto, cultivadas en tiestos en un ambiente acondicionado a 25°C y 60% de humedad relativa rociando ambas caras de las hojas con los productos de prueba en una solución hidroacetónica (20% de acetona vol./vol.). Después de 24 horas del tratamiento, se rociaron las caras inferiores de las hojas con una suspensión acuosa de conidios de Plasmopara viticola (200.000 conidios/cc); al cabo de un periodo de residencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad a 21°C, se transfirieron las plantas al 70% de humedad relativa a 21°C durante el periodo de incubación (7 días). Por último se evaluó la intensidad de la infección según índices de una escala de evaluación que va de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla IV.

TABLA IV

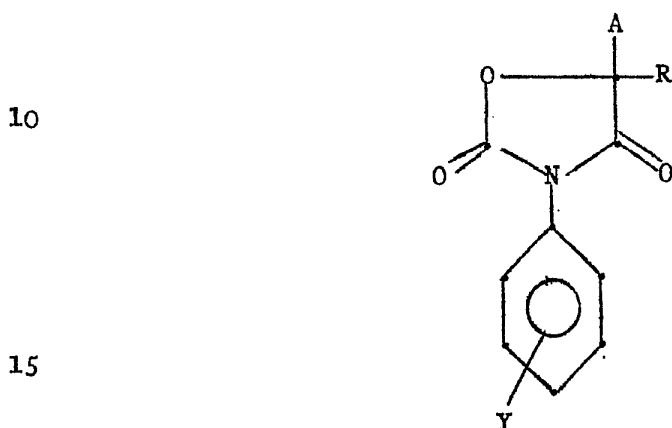
Actividad fungicida preventiva contra Plasmopara viticola sobre plantas de vid.

Compuesto nº	Dosis %	1	0,5	0,1
2		100	100	100
7		100	100	100
9		100	100	100
10		100	100	100
11		100	100	100
13		100	100	85
Vinchlozoline (PB 50) (Producto comercial de referencia)		100	95	80

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente inven
to se declaran nuevas y de propia invención las siguientes
reivindicaciones,

5 1.- Un procedimiento para la prepara
ción de N-aril-1,3-oxazolidin-2,4-dionas, de la fórmula ge
neral



en donde

R = H; alquilo de C₁-C₅;
20 Y = H; halógeno; 3,4-dicloro; 3,5-dicloro-; 3,5-di-
bromo; 3,5-dimetil-; 3,5-dimetoxi-; 3,5-bis-tri
fluorometil;
A = CN; o C-R¹ en donde R¹ = OH; OR; NH-NHR; N(R)₂;
" "
O

25 de actividad fungicida, caracterizado porque comprende ha
cer reaccionar un isocianato de fenilo que tiene la fórmu
la:

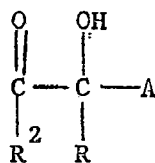
30



5

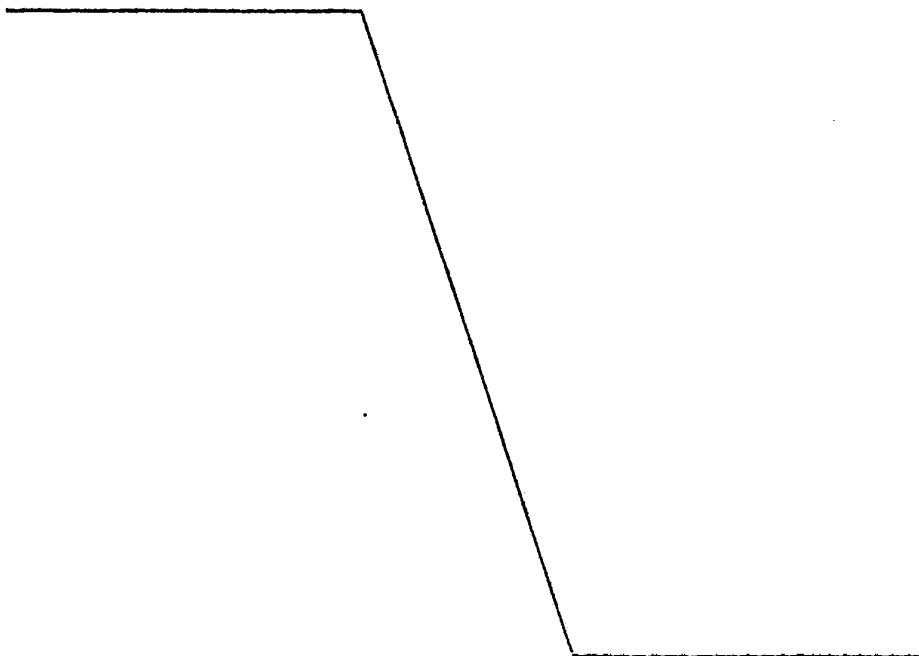
(en donde Y tiene el significado expuesto para la fórmula general) con un alfa-hidroxi-éster de la fórmula:

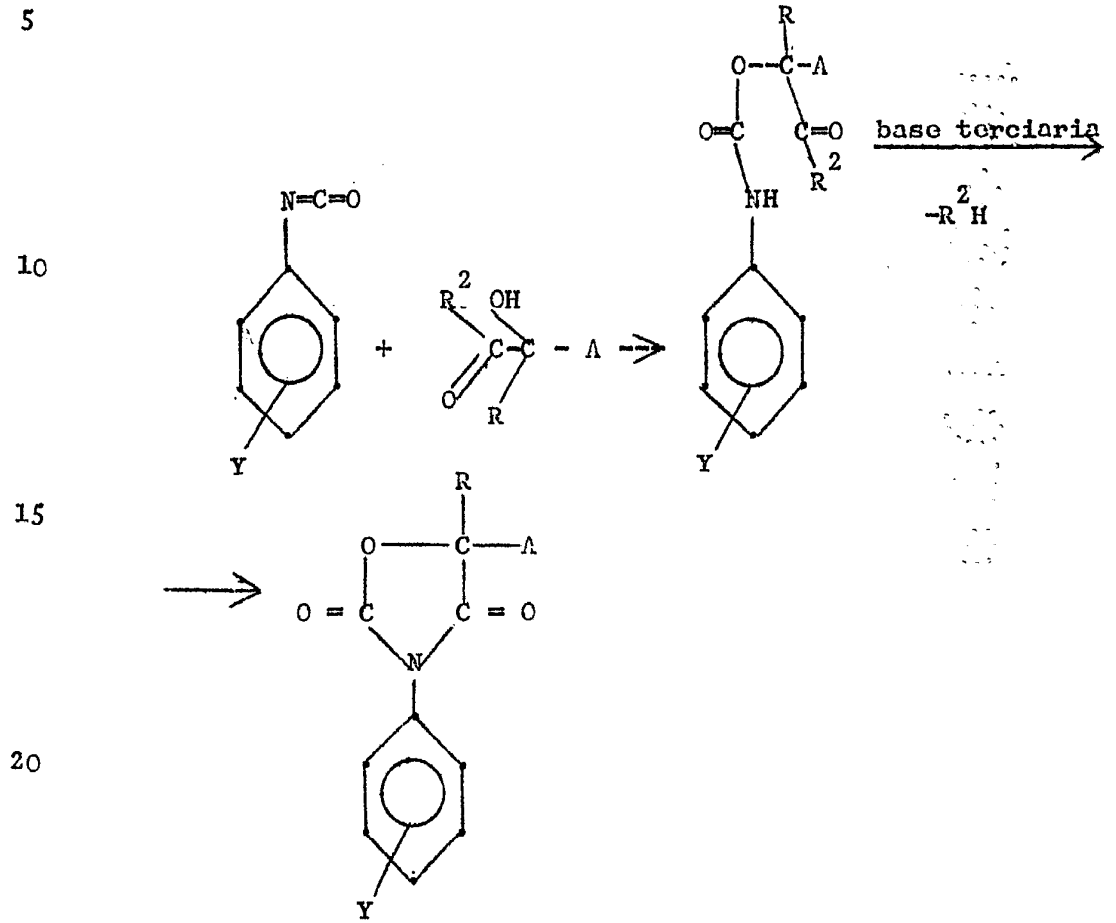
10



15

(en donde R y A tienen el significado expuesto en la fórmula general $R^2 = OH; OR; NH_2$), y ciclar el compuesto resultante en presencia de una base terciaria según la reacción:





2.- Un procedimiento para la preparación de N-aryl-1,3-oxazolidin-2,4-dionas.

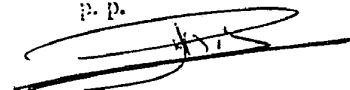
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 FEB. 1979

p.a.

JAIME IBERN

P. D.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Jesus Picazo', is written over a horizontal line. The signature is somewhat stylized and overlaps the line.

Firmado: JESUS PICAZO

mc.