

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11	NUMERO	479.158
21	FECHA DE PRESENTACION	31 Marzo 1979

A1

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO		19 Julio 1977		República Federal Alemana
	P 27 32 531.1				
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D y A01N		471.660
64	TITULO DE LA INVENCION	C07D 233/90//A01N 9/22			
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS IMIDAZOLCARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS"	CADUCADO			
71	SOLICITANTE (S)	ROCHEST AKTIENGESELLSCHAFT			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE					
6230 Frankfurt/Main 80 - República Federal Alemana					
75	INVENTOR (ES)	alemana, han cedido sus derechos a la solicitante (Ley alemana de 25-7-57)			
1)	Dr. Alfons Söder	4)	Dr. Peter Langelüddeke		
2)	Dr. Hermann Bieringer	5)	Dr. Burkhard Sachse		
3)	Dr. Helmut Bürsteli	1)	a 5) de nacionalidad		
73	TITULAR (ES)	La misma solicitante			
74	REPRESENTANTE	D. PABLO AGUDO OREGON			

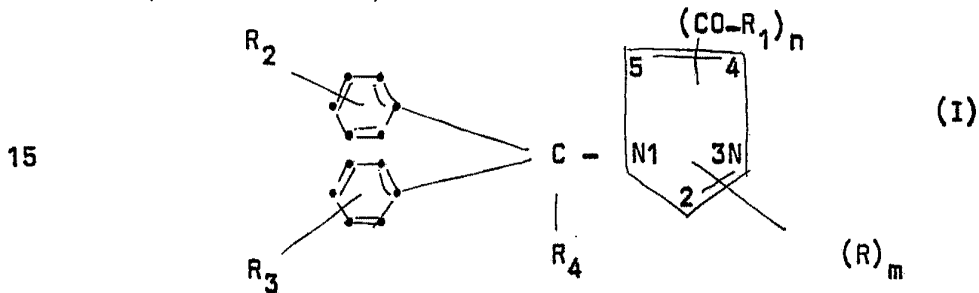
" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS IMIDAZOLCARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS".

Memoria descriptiva

A partir de la DT-OS 2 130 673 son conocidos derivados de benzhidrilimidazol con sustitución de alcohol en el anillo de imidazol. Asimismo fueron descritos ya ácidos 1-bencil- y 1-tetrahidronaftil-imidazol (5)-carboxílicos y sus ésteres (J. Med. Chem. 15, 336-337 (1972). Derivados de benzhidril-imidazol con una función carboxilo en el radical imidazol no son conocidos hasta ahora.

Se ha hallado que tales compuestos poseen valiosas propiedades como agentes protectoras de plantas y reguladores del crecimiento.

Objeto de la invención es, por consiguiente, un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula



20 en las que

m = 0 - 2; n = 1 o 2 y m + n = 3;

R halógeno, (C₁-C₆)alcoholo, alilo, hidroxí-(C₁-C₆)alcoholo, halógeno(C₁-C₆)alcoholo, (C₁-C₆)alcoholito, ciano, fenilo o fenilo-(C₁-C₂)alcoholo;

25 R₁ hidroxí, (C₁-C₆)alcoxi, hidroxí-(C₂-C₆)alcoxi, (C₂-C₆)-alcoxi-alcoxi, di-(C₁-C₃)-alcoholfosfinil-(C₁-C₃)-alcoxi, Di-(C₁-C₃)alcoholfosfinil-(C₂-C₃)hidroxialcoxi, amino, (C₁-C₆)-alcoholamino, di-(C₁-C₆)-alcoholamino, di-(C₁-C₃)alcoholamino, (C₁-C₃)-alcoholamino, hidroxiamino, 30 (C₁-C₃)alcoxiamino; N-(C₁-C₃)-alcohol-N-(C₁-C₃)-alcoxiamino, anilino, N-pirrolidino, N-piperidino, N-morfolino, hidrazino, N'-(C₁-C₃)-alcoholhidrazino, N'N'-dimetilhidrazino o N'-fenilhidrazino,

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, 35 halógeno, (C₁-C₃)alcoholo, trifluormetilo, hidroxí, (C₁-C₃), alcoxi, halógeno(C₁-C₃)-alcoxi, (C₁-C₃)alcoholito, ciano, nitro o acetamino, y

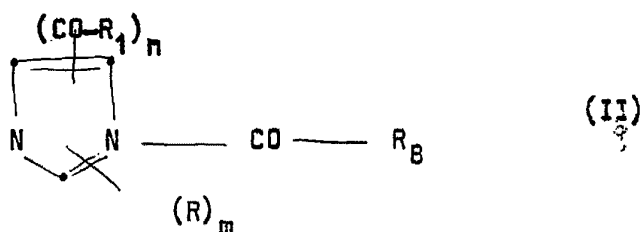
R₄ hidrógeno o fenilo

así como sus sales no tóxicas con ácidos o bases.

40 En los compuestos de la fórmula I "halógeno" representa preferentemente cloro o bromo. En el caso de las sales de los compuestos se trata preferentemente de sales de ácidos con ácidos minerales, tales como por ejemplo ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico o de 45 sales de metales alcalinos -(Na,K)- o de sales amónicas; sin

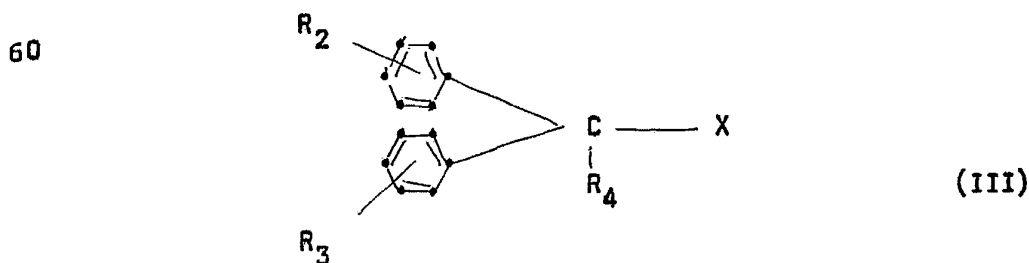
embargo entran también en consideración sales de metales alcalinotérreos o sales con bases orgánicas, tales como trietilamina.

50 El procedimiento para obtener estos compuestos se caracteriza por el hecho de que compuestos de la fórmula



en la que

R_B significa hidrógeno o (C_1-C_3) -alcoholo se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula III



65 en la que

X constituye un átomo de halógeno o un grupo alcohol-sulfonilo o arilsulfonilo, a continuación el grupo $-CO-R_B$ se separa de manera conocida, y si se desea, en estos compuestos obtenidos los grupos éster se transesterifican o se saponifican y/o los ácidos libres obtenidos, si se

70

desa, se transforman en sales, ésteres, ésteres tiólics, amidas, anilidas o hidrazidas no fitotóxicas o (si están presentes varios grupos éster) se separa uno de ellos térmicamente.

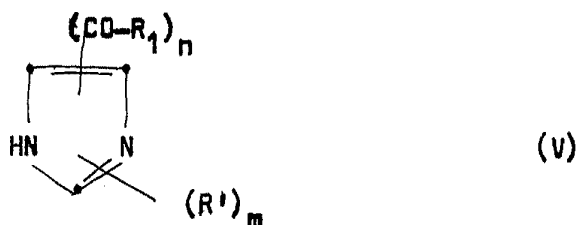
75

El procedimiento de preparación se describirá más detalladamente a continuación:

80

En la reacción el grupo $-CO-R_1$ sirve de grupo protector, que impide una doble reacción en ambos átomos de nitrógeno del anillo de imidazol. Las sustancias de partida de la fórmula III pueden obtenerse mediante acilación de compuestos de la fórmula V

85



90

en el átomo de nitrógeno 1. A partir de la reacción de los compuestos de la fórmula III con los de la fórmula IV resulta una cuaternación en el átomo de nitrógeno 3. La separación subsiguiente del grupo acilo mediante hidrólisis, alcoholisis o aminolisis, que se efectúa muy fácilmente, conduce de manera conocida (E.F. Godefroi, J.H.F.M. Mantjens, Rec. Trav. Chim. Países Bajos 93, (1974) 56 a los compuestos deseados de la fórmula I.

95

En la fórmula IV, X representa en general un grupo

que permite la cuaternación del anillo de imidazol; como tal entra en consideración preferentemente halógeno (Cl, Br) o un grupo alcohilsulfonilo o arilsulfonilo (mesilo, tosiló).

100 La reacción de III con IV se desarrolle generalmente, a temperaturas de 60°C hasta 100°C en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o propionitrilo.

105 Los compuestos obtenidos según la invención pueden modificarse a continuación de diversas maneras en el o en los grupos $-CO-R_1$. Por ejemplo pueden saponificarse ésteres de manera conocida para formar ácidos libres o sus sales. Estos ácidos libres, mediante saponificación de grupos éster, pueden transformarse a través de los cloruros de ácidos en otros ésteres, ésteres tóxicos, amidas, anilidas o hidrazidas de la fórmula $-CO-R_1$. Asimismo si están presentes 2 grupos éster uno de ellos puede saponificarse y descarboxilarse.

110

Ejemplo

1-benzhidril-5-metoxicarbonil-imidazol

115

1,7 g (0,01 moles) de 1-acetil-4-metoxicarbonil-imidazol se calentaron a ebullición en 5 ml de acetonitrilo con 2 g de cloruro de benzhidrilo durante 4 horas. A continuación se retiró el disolvente en vacío y el residuo se agitó con 15 ml de una solución de acetato de sodio 0,5 n para la separación del grupo acetilo. A partir de cloroformo se obtuvo el 1-benzhidril-5-metoxicarbonil-imidazol del punto de fusión de 129°C.

120

Los compuestos obtenidos según la invención son

utilizables de forma múltiple como agentes para el tratamiento de plantas en la agricultura y en la jardinería. Son reguladores eficaces de crecimiento, herbicidas y fungicidas. Además pueden utilizarse para combatir musgo, bacterias fitopatógenas así como en forma de antimicóticos.

Para la preparación de los agentes, las sustancias activas obtenidas según la invención se llevan de manera conocida en sí, solas o en combinación con otras sustancias activas o nutritivas, a las formulaciones usuales, tales como polvo, polvos, pastas, granulados, soluciones, espumas, emulsiones y suspensiones. Para mezclar y extender las sustancias activas son adecuados por ejemplo disolventes, gases licuados, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes formadores de espuma y materiales sólidos de soporte tales como están a disposición para la elaboración de agentes protectores de plantas o productos farmacéuticos.

Los compuestos pueden utilizarse dentro de un margen de concentración considerable de aproximadamente 0,00005 hasta 2 %. En casos especiales las sustancias activas pueden llegar a emplearse en una concentración superior, si hasta en forma pura, por ejemplo molturadas de manera microfina. Si se utilizan como agentes herbicidas o reguladores de crecimiento asciende la concentración de sustancia activa por cada Ha de superficie de suelo en general a 0,01 hasta 5 kg de sustancia activa. En la formulación de las sustancias activas se prefieren polvos para rociar al 20 hasta 50 %, que contig

nen las proporciones usuales de medios inertes, pez de celu-
losa y agentes humectantes, eventualmente también agentes adhe-
rentes, concentrados de emulsión al 15 hasta 30 % así como
150 granulados al 5 % junto a agentes para espolvorear de diferen-
tes concentraciones de sustancias activas. Preparados para el
tratamiento de hongos de la piel contienen por lo regular 0,5
hasta 2 % de la sustancia activa.

Como reguladores de crecimiento los compuestos ob-
155 tenidos según la invención manifiestan una actividad excelente
inhibidora del crecimiento por ejemplo en el caso de cereales,
habas y césped decorativo así como en la prueba germinal de
semillas de lino y de granos de avena.

Con ayuda de reguladores de crecimiento puede faci-
160 litarse la cosecha y aumentarse el producto de la misma e incre-
mentarse al mismo tiempo la calidad de los productos de la co-
secha. Mediante reducción del tallo y reforzamiento del mismo
en el caso de cereales se mejora el abastecimiento de sustan-
cia nutritiva de las espigas y pueden evitarse pérdidas por
165 almacenamiento. Además puede aumentarse el contenido de pro-
teínas en cereales y soja así como el contenido de azúcar en
remolachas y cañas de azúcar mediante la utilización de regu-
ladores de crecimiento. Otros campos de aplicación son por
ejemplo la potenciación de la multiplicación de esquejes y del
170 crecimiento de hojas en plantas de tabaco. En zonas de conser-
vación puede controlarse el crecimiento de césped, hierbas y

175 bosquecillos, por lo que pueden reducirse los costes de conservación. En casos especiales se hace posible por vez primera o por lo menos se abarata la utilización de ayuda mecánica para cosechar mediante la utilización de reguladores de crecimiento. En el cultivo de plantas decorativas pueda conseguirse una buena adaptación a las exigencias cualitativas y temporales del mercado.

180 Los compuestos obtenidos según la invención poseen además muy buenas propiedades herbicidas contra una gran serie de hierbas perjudiciales y malas hierbas dicotiledóneas, económicamente importantes, especialmente antes del brote. Por otra parte son compatibles frente a algunos cultivos importantes desde el punto de vista de la agricultura y de la jardinería, tales como algodón, maíz, colza, habas etc, de tal manera que son adecuadas para combatir selectivamente malas hierbas.

190 Los compuestos tienen además un efecto excelente, en parte sistémico, contra hongos fitopatógenos y por ello son extraordinariamente adecuados como agentes protectores de plantas. Manifiestan un buen efecto fungicida por ejemplo contra uredíneas *Phytophthora infestans*, *Plasmopara viticola*, *Venturia inaequalis*, *Phoma betae* y *Botrytis cinerea* así como contra hongos de la piel tales como *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporium canis*.

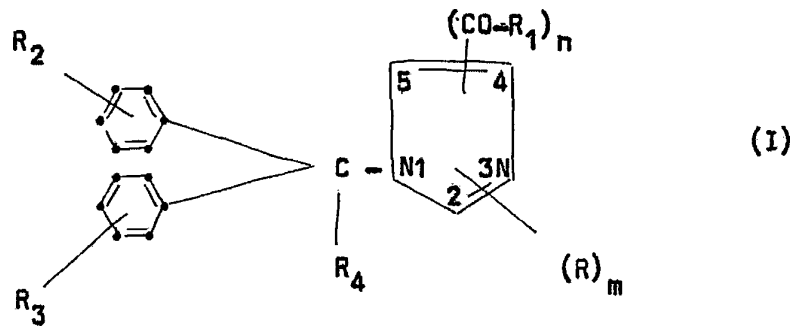
195

Un efecto fungicida excelente presentan los compuestos contra *Piricularia oryzae* y especies de oidio en pino, cereales (trigo y cebada), manzanas y plantas decorativas. Hay que subrayar especialmente el excelente efecto fungicida de los compuestos contra especies de oidio o mal blanco resistentes contra benzimidazol.

Los agentes fungicidas pueden formularse de manera usual por ejemplo como polvos, polvo para rociar, dispersiones y concentrados en emulsión. Su contenido de sustancia activa total asciende preferentemente a 10 hasta 90 % en peso. Junto a esto contienen las usuales sustancias adherentes, humectantes, dispersantes, de carga y de soporte.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la preparación de ácidos imidazolcarboxílicos y sus derivados, de fórmula I



en las que

$m = 0 - 2$; $m = 1$ ó 2 y $m + n \leq 3$;

$R =$ halógeno ($C_1 - C_6$), alcoholo, alilo, hidroxio- $(C_1 - C_6)$ -alco

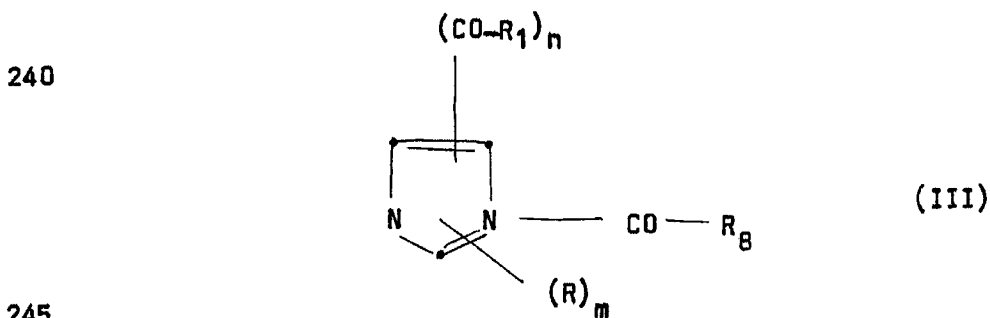
hilo, halógeno-(C₁-C₆)-alcoholo, (C₁-C₆)-alcohiltio, ciano, fenilo o fenilo-(C₁-C₂)alcoholo;

225 R₁ = hidroxí, (C₁-C₆)-alcoxi, hidroxí-(C₂-C₆)-alcoxi, alcoxi-(C₂-C₆)-alcoxi, di-(C₁-C₃)-alcoholfosfinil-(C₁-C₃)alcoxi, di-(C₁-C₃)-alcoholfosfinilo-(C₂-C₃)-hidroxialcoxi, amino, (C₁-C₆)-alcoholamino, di(C₁-C₆)-alcoholamino, di-(C₁-C₃)-alcoholamino-(C₁-C₃)-alcoholamino, hidroxiamino, (C₁-C₃)-alcoxi-amino; N-(C₁-C₃)-alcoholo-N-(C₁-C₃)-alcoxi-amino, anilino, N-pirrolidino, N-piperidino, N-morfolino, 230 hidrazino, N'-(C₁-C₃)-alcoholhidrazino, N'N'-dimetilhidrazino o N'-fenil-hidrazino,

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, (C₁-C₃)-alcoholo, trifluormetilo, hidroxí, (C₁-C₃)-alcoxi, halógeno-(C₁-C₃)-alcoxi, (C₁-C₃)-alcohiltio ciano, nitro o acetamino, y 235

R₄ significa hidrógeno o fenilo así como sus sales no tóxicas con ácidos y bases,

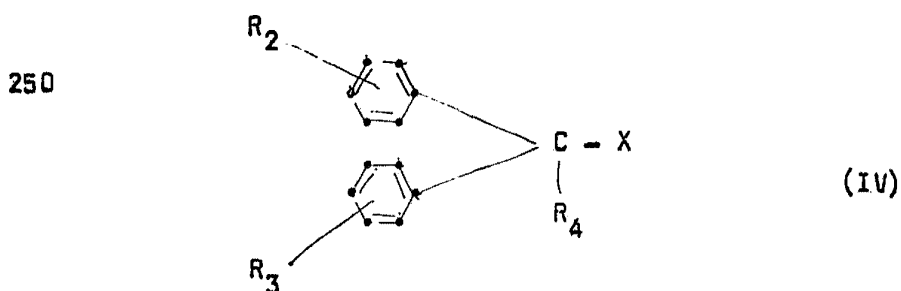
caracterizado por el hecho de que compuestos de la fórmula III



en la que

R_8 significa hidrógeno o (C_1-C_3) -alcoholo

se hace reaccionar con compuestos de la fórmula IV



255 en la que X constituye un átomo de halógeno o un grupo alcohol sulfonilo o arilsulfonilo, a temperaturas de 60° hasta 100°C, en un disolvente adecuado y a continuación se separa el grupo $-CO-R_8-$ de manera conocida.

260 2). Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los grupos éster se transesterifican o saponifican y/o los ácidos libres obtenidos, si se desea, se transforman en sales, ésteres, ésteres tiólicos, amidas, anilidas o hidrazidas no fitotóxicas o (si están presentes varios grupos éster), se separa uno de ellos termicamente.

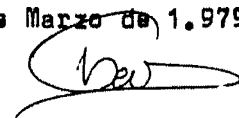
265 3). " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS IMIDAZOLCARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS".

Esta memoria

- 12 -

consta de 12 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 31 de Marzo de 1.979

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'V. de', written over the date.